

ÖZET

SOLUNUM HASTALIKLARININ AEROSOL TERAPİSİNDE KULLANIMA YÖNELİK İNHALASYON CİHAZI

5

Buluş inhalasyon cihazı, inhalasyon cihazının bir kiti ve bir kombinasyonu ve bir farmasötik bileşim içeren bir inhalasyon cihazı, bir tertibat veya inhalasyon sistemi sağlamaktadır. Buna ek olarak, buluş, cihazın, tertibatın, kitin ve kombinasyonun kullanılmalarını sağlamaktadır. Cihaz, özellikle bebekler, infantlar veya yürümeye başlayan çocukları kapsayan pediatrik hastalar için terapötik aerosollerin uygulanmasına yönelik uyarlanmaktadır. Bu, bir yanıl açığı ile inhalasyon cihazının bir akım kanalına yerleştirilebilen bir titreşimli gözcük aerosol üretici ve bir valfli yüz maskesi içermektedir. Cihaz, oksijen gibi bir gazın bir düşük akım oranında akım kanalına alınabilmesiyle bir gaz kaynağına bağlanabilmektedir.

10

İSTEMLER

1. Bir pediyatrik hastaya nebülize aerosolün taşınmasına yönelik bir inhalasyon cihazı olup, aşağıdakileri içermektedir:

5

- (a) bir titreşimli gözcüğe sahip bir aerosol üretici;
- (b) nebülize edilecek bir sıvıya yönelik bir hazne, söz konusu hazne, titreşimli gözcük ile akışkan bağlantı halindedir;
- (c) bir tüp teçhizatı olarak şekillendirilen bir gaz giriş açıklığı;
- 10 (d) aşağıdakilere sahip bir yüz maskesi,

-bir muhafaza,

-bir aerosol giriş açıklığı

-bir hasta temas etme yüzeyi, ve

15

-0.5 ila 5 mbar aralığında seçilen bir soluk verme aşırı basıncı direncine sahip muhafazada bir tek yönlü soluk verme valfi veya bir iki yönlü inhalasyon/soluk verme valfi; ve

(e) yüz maskesinin gaz giriş açıklığından aerosol giriş açıklığına uzanan bir akım kanalı, akım kanalının aşağıdakilere sahiptir

20

-aerosol üreticinin en azından kısmi olarak akım kanalına yerleştirildiği bir yanıl açıklığı

-1 ila 20 L/dk akım oranında yüz maskesinin gaz giriş açıklığı ve aerosol giriş açıklığı arasında bir sabit akım direnci,

25

burada akım kanalının bir gazın alınmasına yönelik hiç bir başka giriş açıklığı göstermemektedir.

30

2. Yanıl açıklığı kanal yukarı akımında, bir gaz 1 ila 20 L/dk akım oranında akım kanalından içinden iletildiğinde bir laminar akış gerçekleştirilecek biçimde şekillendirildiği ve/veya akım kanalının yanıl açıklığı hemen yukarı akım pozisyonunda en az 4 m/sn ortalama gaz hızına ve 2 L/dk akım oranına ulaşması için şekillendirildiği, istem 1'e göre inhalasyon cihazı

35

3. Aerosol üreticinin, akım kanalının boylamsal eksenine ortalama olarak 90°'lik bir açıda akım kanalına içine nebülize edilmiş aerosolün yayılacağı şekilde yönlendirildiği ve inhalasyon cihazının tercihen aerosol üreticinin çalışmasını başlatması ve durdurulması için bir anahtar içerdiği, aerosol üreticinin çalışmasını titreşimli gözcüğün kesintisiz titremesini içerdiği, önceki istemlerden herhangi birine göre inhalasyon cihazı
- 5
4. Yüz maskesinin 90 mL'den daha fazla olmayan veya 70 mL'den daha fazla olmayan veya yaklaşık 50 mL'den daha fazla olmayan bir nominal iç hacme sahip olduğu; veya nominal iç hacmin hastanın ortalama tidal hacminden daha küçük olduğu, önceki istemlerden herhangi birine göre inhalasyon cihazı
- 10
5. Yüz maskesinin herhangi bir yönde 3 mbar'dan daha fazla olmayan bir dirence sahip bir iki yönlü inhalasyon ve soluk verme valfine sahip olduğu ve yüz maskesinin nominal iç hacminin yaklaşık 50 mL'den daha fazla olmadığı, önceki istemlerden herhangi birine göre inhalasyon cihazı
- 15
6. Yüz maskesinin yanıl açığı ve aerosol giriş açığı arasındaki akım kanalının iç kısmı hacminin 30 mL'den daha fazla olmadığı, önceki istemlerden herhangi birine göre inhalasyon cihazı
- 20
7. Gaz kaynağının gaz, gaz giriş açığı aracılığıyla akım kanalının içine gireceği şekilde inhalasyon cihazına bağlandığı ve gazın oksijen, hava, oksijen ile zenginleştirilmiş hava, oksijen ve azotun bir karışımı ve helyum ve oksijenin bir karışımından seçildiği, önceki istemlerden herhangi birine göre inhalasyon cihazı ve 1 ila 5 L/dk aralığında sabit bir akım oranında bir gaz sağlayan bir gaz kaynağı içeren bir tertibat.
- 25
8. (a) İstemler 1 ila 6'ya göre inhalasyon cihazı ve istem 7'ye göre tertibat, ve (b) inhalasyon kullanımıyla yönelik farmasötik bileşim içeren bir kombinasyon veya kit.
- 30
9. Farmasötik bileşimin antibiyotikler, antiviral ajanlar, bronkodilatörler, antikolinerjikler, kortikosteroidler, hipertonic tuzlu su, antikolarlar, antikör fragmentleri ve immünoglobulin tek değişkenli alanlar içerdiği, istem 8'e göre kombinasyon veya kit.
- 35
10. Aktif ajanın bir anti-RSV ajanı olduğu ve anti-RSV ajanının opsiyonel olarak bir veya daha

fazla anti-RSV immünoglobulin tek değişkenli alanlar içeren veya esasen bu alanlardan oluşan bir polipeptid olduğu, istem 9'a göre kombinasyon veya kit.

11.İstem 10'a göre kombinasyon veya kit olup, burada

5

(a) anti-RSV immünoglobulin tek değişkenli alan SEKANS KİMLİK NUMARASI: 46 olan amino asit sekansına sahip bir CDR1, SEKANS KİMLİK NUMARASI: 49-50'den biri olan amino asit sekansına sahip bir CDR2 ve SEKANS KİMLİK NUMARASI: 61 olan amino asit sekansına sahip bir CDR3 içermektedir;

10

(b) anti-RSV immünoglobulin tek değişkenli alan, SEKANS KİMLİK NUMARASI: 1-34 olan amino asit sekanslarından birinden seçilmektedir; ve/veya

(c) polipeptid, SEKANS KİMLİK NUMARASI: 65-85 olan amino asit sekanslarından birinden seçilmektedir.

15

12.Solunum sistemini etkileyen bir hastalıktan muzdarip bir hastanın tedavisinde kullanılan yönelik istemler 1 ila 6'ya göre inhalasyon cihazı, istem 7'ye göre tertibat veya istemler 8 ila 11'e göre kit veya kombinasyon.

20

13.Solunum enfeksiyonunun bir RSV alt solunum yolu enfeksiyonu gibi bir RSV enfeksiyonu olduğu, istem 12'ye göre kullanılan yönelik inhalasyon cihazı tertibat, kit veya kombinasyon.

25

14.Bir basınçlı gaz kaynağına gaz giriş açığına bağlandığında ayrıca 1 ila 5 L/dk aralığında bir sabit akım oranına akım kanalı aracılığıyla gaz akımını kontrol edilebilen bir akım kontrol ünitesi içeren, istemler 1 ila 6'dan herhangi birine göre inhalasyon cihazı

30

15.İstemler 1 ila 6 veya 14'ten herhangi birine göre inhalasyon cihazı olup, aşağıdakileri içermektedir

- aşağıdakileri içeren bir baz ünitesi,

- aerosol üreticinin kontrol edilmesine yönelik bir elektronik kontrol kutusu, ve

- gaz giriş açığına kapsayan akım kanalı bir yukarı akım bölümü;

ve

35

- aşağıdakileri içeren bir karşıtma kanal ünitesi,

- yanal açıklığı kapsayan akciğer kanalının bir yukarıdaki bölümü, burada aşağıdaki bölümü akciğer kanalının aşağıdaki yönünde genişlediği bir segmenti içermektedir, söz konusu segment yanal açıklığın aşağıdaki yönünde konumlandırılmaktadır

5

16.Hastanın 2 yaşından büyük olmadığı, istemler 8 ila 11'e göre kombinasyon veya kit.

17.Kombinasyon veya kitin yaklaşık 1 ila 2 mg/kg vücut ağırlığında günlük dozlarda anti-RSV ajanının uygulanması için yönergeler içerdiği, istemler 10, 11 veya 16'ya göre kombinasyon veya kit.

10

18.İstemler 10, 11, 16 veya 17'den herhangi birine göre kombinasyon veya kit olup, ayrıca bronkodilatör içermektedir, tercihen burada bronkodilatör beta2-mimetikleri sınıfına aittir, veya burada bronkodilatör antikolinergikler sınıfına aittir.

15

TARİFNAME

SOLUNUM HASTALIKLARININ AEROSOL TERAPİSİNDE KULLANIMA YÖNELİK İNHALASYON CİHAZI

5

ÖNCEKİ TEKNİK

Astım, bronşit, kistik fibröz, virüs veya bakterili solunum enfeksiyonları gibi solunum sisteminin hastalıkları ve birkaç diğer solunum hastalığına sistemik olarak, yani parenteral veya oral uygulama ile, ya da inhalasyon ile hastaya uygulanan çeşitli terapötik maddeler ile tedavi edilebilmektedir. İnhalasyon tedavisi kavramı ayrıca gövdenin etkilenen hedef bölgesine aktif ajanı doğrudan taşıması içerdiği bakımdan etkileyici iken, sadece üretilecek ve hastaya taşınacak özel bir aerosol kalitesi gerektirdiği için değil ayrıca genellikle özel bir nefes manevrası gerçekleştirilmesi gerekebilen hastanın işbirliğine ihtiyaç duyulmasından dolayı akciğerlere etkili ilaç taşımaya ulaşması zordur.

Kuru toz inhalatörleri, prensipte doz ayarlı inhalatörler ve nebulizörleri kapsayan solunabilir aerosole katı veya sıvı farmasötik formülasyonları dönüştürebilen inhalasyon cihazlarının çeşitli türleri mevcuttur. Nebulizörler, bir basınçlandırılmış sıvı formülasyonu solunabilir aerosol halinde damlacıklara dönüştürme konusunda ortak bir yana sahiptir. Aerosol damlacıklarının üretildiği mekanizmaya bağlı olarak, jet nebulizörler, ultrasonik nebulizörler ve titreşimli gözcük nebulizörleri gibi çeşitli türlerde nebulizörler ayrı edilebilmektedir.

Bazı hasta inhalasyon tedavisi için bir özel zorluk sunmaktadır. Bu tür hastalar, örneğin küçük çocuklar gibi özel aerosol parametreleri gerektiren özel anatomik veya fizyolojik karakteristiklere sahip olanlar veya bazı doz ayarlı inhalatörler ve toz inhalatörlerin bir kısmı durumunda gerektiği kadar bir ilaç dozunun salınması manuel olarak tetiklenmesi ile koordine edilen bir solunumsal manevra gibi spesifik manevraları gerçekleştiremeyen hastaları kapsamaktadır. Bu bağlamda zorluklarla sahip hastalar ciddi derecede hasta olanlar, sedasyon altında olanlar ve bir mental bozukluktan muzdarip olanları kapsamaktadır.

Bu özel hastaların bir kısmı özellikle çocuklar için, günümüzde mevcut olan inhalasyon cihazları ve farmasötik ilaçlar ve formülasyonlar kullanılarak, inhalasyon terapisinin etkili bir kullanıma olanak sağlaması oldukça zordur. Ancak, bu tür hastaların inhalasyon

terapisinden faydalanmasında olanak sağlamada yönelik belirgin bir ihtiyaç bulunmaktadır. Örneğin, yetişkin veya büyük çocuklarda nadiren meydana gelen, özellikle bebekler, infantlar ve yürümeye başlayan çocukları etkileyen solunum hastalıkları bulunmaktadır. Bir örnek solunum sinsisyal virüsü (RSV), daha spesifik olarak insan solunum sinsisyal virüsüne (hRSV) sahip enfeksiyondur. RSV, infantlar ve çok küçük çocuklarda ciddi solunum yolu enfeksiyonlarının tekrarlayan nedenidir. Bu, özellikle küçük aylarda yenidoğan salgın hastalıklarına neden olmaktadır. RSV enfeksiyonu, tipik olarak orta ve geçici semptomları içeren üst solunum sistemini etkileyebilmektedir veya bronkopnömoni ve bronkiyolit gibi daha ciddi semptomları içeren alt solunum yolu enfeksiyonunu (LRTİİ) oluşturmaktadır.

10 Çocuklar ile, etkili terapötik aerosol taşıma zorlukları çocuğun yaşının azalması ile artmaktadır. Tipik olarak, bebekler, infantlar ve yürümeye başlayan çocuklar nefesle tetiklenen inhalasyon cihazları veya toz-inhalatörler kullanmasında için gerekli solunumsal aktivite henüz üretemeyebilmektedir. Aynı zamanda, bunlar uygun bir şekilde nebulizörünün ağzına kullanamayabilmektedir. Aslında, 18 aylığa kadar infantlar herhangi bir kontrollü oral inhalasyon manevrasını yapamamaktadır.

Ek olarak, küçük çocukların hava yolu dar hava yolu ve yüksek nefes direnci ve böylece üst hava yollarındaki aerosollerin etkisinin artan riski ile yetişkinlerinkinden birkaç kat daha düşüktür. Ayrıca pediatrik inhalasyon terapisinin zorlukları arttıkça, küçük çocukların tidal hacmi, yetişkinlerinkinden çok daha düşük ve daha değişkendir. Dolayısıyla, bir solunum hastalığından etkilenen pediatrik hastalar için gelişmiş terapilere yönelik büyük bir ihtiyaç bulunmaktadır. Benzer şekilde, solunum hastalıkları veya koşullardan etkilenen özel sindirim problemlerine sahip diğer hastalar için gelişmiş terapilere ihtiyaç bulunmaktadır.

25 RSV terapisine göre, sadece piyasada mevcut ulaşılabilen onaylanmış ilaç ürünü, parenteral uygulama ile uygulanan bir insanlaştırılmış monoklonal antikor olan Synagis®'tir. Diğer yandan hiçbir yeterli tedavi olmadan, enfeksiyonlu infantlar için bakım standardı çoğunlukla destekleyicidir (yani, ihtiyaç duyulduğu gibi akışkan/besleme takviyesi, gözlemlene ve solunum desteği). Dolayısıyla, özellikle pediatrik hastalarda bu hastalıklardan muzdarip hastalar için gelişmiş bir tedaviye yönelik belirgin bir şekilde ihtiyaç bulunmaktadır.

35 WO 2010/139808 sayılı patent dokümanı RSV hastaları için potansiyel yeni terapiler olarak insan solunum sinsisyal virüsünün füzyon proteinine karşı yöneltilen immüno globulin tek değişken alanı içermektedir. Örneğin, doküman, in vitro ve in vivo karakteristiklerinin

bazılarında SEKANS KİMLİK NUMARASI: 65-85'i kapsayan belirli polipeptidleri açıklamaktadır. Bu polipeptidler, bir esnek bağlayıcı tarafından rekombinant olarak bağlanan 3 anti-hRSV immüno globulin tek değişken alanı içermektedir. Polipeptidlerin etkinliği sıçanlarda gösterildi. Ancak, sıçan çalışmalarında gözlemlenen biyolojik etkilerin, insanlara, özellikle spesifik insan hasta popülasyonlarına kolayca dışı değerlendirilemediği bilinmektedir.

Ayrıca, nebulizör formunda bu polipeptidlerin formülasyonları WO 2011/098552 sayılı patent dokümanında açıklanmıştır. Bununla birlikte, buna ihtiyaç olana hastalara bu tür formülasyonların etkili bir şekilde taşınması için cihazlar ve yöntemlere ihtiyaç bulunmaktadır.

WO 2010/008424 sayılı patent dokümanı ve WO 2013/132056 sayılı patent dokümanı ayrıca bilinmektedir.

Buluşun bir amacı bir pediatrik hasta gibi konvansiyonel inhalasyon terapisi için gerekli olan kolayca nefes manevraları gerçekleştiremeyen bir hastaya bir terapötik aerosolün taşınmasını geliştirmesidir.

Buluşun bir diğer amacı solunum hastaları, özellikle RSV enfeksiyonları gibi solunum hastaları için terapilerinin geliştirilmesidir.

Bir diğer amaç, teknikte inhalasyon terapilerinin herhangi bir dezavantajından üstesinden gelinmesidir.

Diğer amaçlar, patent istemleri ve açıklanan temelinde bariz olmaya başlayacaktır.

BULUŞUN KISA AÇIKLAMASI

Buluşun amaçları istem 1'e göre bir inhalasyon cihazı, istem 7'ye göre bir tertibat, istem 8'e göre buluş inhalasyon cihazı veya tertibat içeren bir kombinasyon veya kit ve inhalasyon kullanımı için bir farmasötik bileşim tarafından karşılanmaktadır. Buluş ayrıca istem 12'ye göre solunum sistemini etkileyen bir hastalardan muzdarip olan bir hastanın tedavisinde kullanıma yönelik inhalasyon cihazı, tertibat ve/veya kombinasyon veya kit sağlamaktadır. Avantajları yapıları ve yöntemleri sağlanmaktadır.

Özellikle, bir inhalasyon cihazı bir hastaya bir nebulize edilen aerosolün taşınmasına yönelik

sağlanmakta olup, şunları içermektedir (a) bir titreşimli gözcüğe sahip bir aerosol üretici; (b) nebülize edilecek bir sıvıya yönelik bir hazne, söz konusu hazne, titreşimli gözcük ile akışkan bağlantı halindedir; (c) bir gaz giriş açıklığı; (d) bir muhafaza, bir aerosol üretici, bir hasta temas etme yüzeyi, ve 0.5 ila 5 mbar aralığından seçilen bir soluk verme direncine sahip muhafazada bir tek yönlü soluk verme valfi veya bir iki yönlü inhalasyon/soluk verme valfine sahip bir yüz maskesi; (e) yüz maskesinin aerosol giriş açıklığına gaz giriş açıklığından uzanan bir akım kanalına aerosol üreticinin en azından aerosol üreticinin en azından kısmi olarak akım kanalına yerleştirildiği bir yanıl açıklığı ve 1 ila 20 L/dk akım oranında yüz maskesinin gaz giriş açıklığı ve aerosol giriş açıklığı arasında bir sabit akım direncine sahip akım kanalını

10

Yanal açıklığın kanal yukarı akım, bir gaz 1 ila 20 L/dk akış hızında akım kanalından yürütüldüğünde bir laminer akış gerçekleştirilecek şekilde şekillendirilebilmektedir. Ayrıca akım kanalında 2 L/dk akım oranında yüksek bir hızla yanıl açıklığı hemen yukarı akım pozisyonunda ulaşması için boyutlandırılabilir ve şekillendirilebilmektedir.

15

Buluşa göre, akım kanalında bir gazın alınması için hiçbir diğer giriş açıklığı göstermemektedir. Gaz giriş açıklığı bir tüp teçhizatı olarak şekillendirilebilmektedir.

20

İnhalasyon cihazının aerosol üreticisi, nebülize aerosolün akım kanalının boylamsal eksenine ort. 90° açıda akım kanalına yayılması amacıyla yönlendirilebilmektedir. Buluşun bir yapılandırılmasında, buluşun inhalasyon cihazı aerosol üreticisinin başlatılması ve durdurulması için bir anahtar içerebilmektedir ve aerosol üreticinin işlemi, titreşebilen gözcüğün kesintisiz titreşimini içerebilmektedir.

25

İnhalasyon cihazının titreşimli gözcüğü, en küçük çapını ağrık olarak 1.5 ila 3.0 µm aralığında olduğu 1,000 ila 4,000 açıklığı içerebilmektedir.

30

Bir yapılandırılmasında, inhalasyon cihazı 1 ila 5 L/dk aralığında sabit bir akım oranında bir gaz sağlayan bir gaz kaynağına bağlanabilmektedir; söz konusu gaz kaynağı gaz, gaz giriş açıklığı ile akım kanalına girecek şekilde inhalasyon cihazına bağlanmaktadır. Buna uygun olarak, mevcut buluşun inhalasyon cihazı ve bu tür bir gaz kaynağı içeren bir tertibat, buluşun kapsamında bulunacak şekilde düşünülmektedir. Söz konusu gaz kaynağı ile sağlanan gaz oksijen, hava, oksijen ile zenginleştirilmiş hava, oksijen ve azotun bir karışımı ve helyum ve oksijenin bir karışımından seçilebilmektedir. İnhaleasyon cihazının gaz kaynağına bağlanma amacıyla yönelik, gaz giriş açıklığı yukarıda değinilen bir tüp teçhizatı olarak

35

şekillendirilebilmektedir.

5 Bir ideal yapılandırılmada - veya 1 ila 5 L/dk aralığında bir sabit akım oranında gaz sağlayan bir gaz kaynağına bir alternatif olarak - inhalasyon cihazı gaz giriş açığı ile bir basınçlı gaz kaynağına bağlandığında, 1 ila 5 L/dk aralığında bir sabit akım oranında akım kanalından gazın akımını kontrol edilebilen bir akım kontrolleyici içerebilmektedir.

10 Bir spesifik yapılandırılmada, inhalasyon cihazı şunları içerebilmektedir: a) aerosol üreticinin kontrol edilmesine yönelik bir elektronik kontrol kutusu, ve gaz giriş açığı kapsayan akım kanalının bir yukarı akım bölümü içeren bir baz ünitesi; ve b) yanıl açığı kapsayan akım kanalının bir aşağı akım bölümünü içeren bir karışım kanalı ünitesi, burada aşağı akım bölümü, akım kanalının aşağı akım yönünde genilediği bir segmenti içermektedir, söz konusu segment yanıl açığı aşağı akımında konumlandırılmaktadır.

15 Bir diğeri yapılandırılmada, inhalasyon cihazı ve 1 ila 5 L/dk aralığında bir sabit akım oranında bir gaz sağlayan bir gaz kaynağı içeren bir tertibat - veya inhalasyon cihazı sağlanmaktadır. Gaz kaynağı gaz, gaz giriş açığından akım kanalına gireceği şekilde inhalasyon cihazına bağlanmaktadır. Gaz tercihen oksijen, hava, oksijen ile zenginleştirilmiş hava, oksijen ve azotun bir karışımı ve helyum ve oksijenin bir karışımından seçilmektedir. Opsiyonel olarak, 20 sabit gaz akımı yaklaşık 2 L/dk gibi yaklaşık 1 ila 3 L/dk aralığında olacaktır.

25 Buluşun bir diğeri yönü, inhalasyon kullanımı için (a) inhalasyon cihazı veya tertibat, ve (b) bir farmasötik bileşim içeren bir kombinasyon veya kite yöneliktir. Farmasötik bileşim antibiyotikler, antiviral ajanlar, bronkodilatörler, antikolinerjikler, kortikosteroidler, hipertonic tuzlu su, antikorlar, antikor fragmentleri ve immünoglobulin tek değişkenli alanlardan seçilen bir aktif ajan içerebilmektedir.

30 Özel bir yapılandırılmada, farmasötik bileşim bir veya daha fazla tek değişkenli alanlar içeren veya esasen bunlardan oluşan bir polipeptid gibi bir anti-RSV ajanı içerebilmektedir. Anti-RSV immünoglobulin tek değişkenli alan, SEKANS KİMLİK NUMARASI: 46'ya ait amino asit sekansına sahip bir CDR1, SEKANS KİMLİK NUMARASI: 49-50'den birine ait amino asit sekansına sahip bir CDR2 ve SEKANS KİMLİK NUMARASI: 61'e ait amino asit sekansına sahip bir CDR3'ü içerebilmektedir. Özellikle anti-RSV immünoglobulin tek değişkenli alan, SEKANS KİMLİK NUMARASI: 1-34'e ait amino asit sekanslarından birinden seçilebilmektedir. Anti-RSV 35 ajanlar olarak görev yapan uygun polipeptidler SEKANS KİMLİK NUMARASI: 65-85'e ait

amino asit sekanslarından birinden seçilen polipeptiddir.

Opsiyonek olarak, ayrıca bir anti-RSV ajanı dahil eden inhalasyon kullanımı için bir farmasötik bileşim içeren kombinasyon veya kit ya anti-RSV ajanı barındıran ya da ayrı ve farmasötik bileşimini barındıran aynı bileşim içinde bir bronkodilatör içermektedir. Bronkodilatör, formoterol veya bunun bir solvata salmaterol veya bunun bir tuzu, ve bunları karşılarından seçilen bir bronkodilatör gibi uzun etkili beta2-mimetikleri ve salbutamol, terbutalin, pirbuterol, fenoterol, tülobüterol, levosabutamol ve bunları tuzları ve karşılarından seçilen bir bronkodilatör gibi kısa etkili beta2-mimetikleri kapsayan beta2-mimetiklerin sınıfına ait olabilmektedir. Bir spesifik yapılandırılmada, bronkodilatör salbutamoldür ve 200 mikrogram dozunda uygulanmaktadır. Alternatif olarak, bronkodilatör, tiotropiyum, oksitropiyum, ipratropiyum bromür ve bunları karşılarından seçilen bir bronkodilatör gibi antikolinergiklerin sınıfına ait olabilmektedir.

15 Bir diğer örnekte, bir hastaya nebulize edilen bir aerosolün taşınması için bir yöntem sağlanmakta olup, (a) bu buluşa göre inhalasyon cihazı, veya kombinasyon veya kitin sağlanması (b) bir gaz kaynağı sağlanması ve (c) 1 ila 5 L/dk aralığında bir sabit akım oranında gaz giriş sıcaklığından akım kanalına gaz girecek şekilde inhalasyon cihazına gaz kaynağı bağlanması adımları içermektedir.

20 Buluş ayrıca buna ihtiyaç olan bir hastanın inhalasyon cihazı tedavisi için inhalasyon cihazı veya tertibatı veya kitin veya kombinasyonun kullanılması sağlamaktadır. Buluşa göre, bir hasta bir yürümeye başlayan çocuk, bir infant, bir bebek veya bir okul çağındaki çocuktur. Alternatif olarak, hasta, örneğin demans, diğer mental bozulmalar, COPD, şiddetli astım, kistik fibröz, amiyotrofik lateral skleroz, anfiyem veya kalp yetmezliği veya sedasyon ya da anestezi altında bir hasta gibi kontrollü oral inhalasyonun mümkün olmadığı veya büyük oranda engellendiği, bir yetişkin hastadır.

Opsiyonel olarak, hasta solunum sistemini etkileyen bir hastalıktan muzdariptir. Örneğin hasta bir solunum enfeksiyonundan muzdarip olabilmektedir. Özel bir yapılandırılmada, hasta, RSV alt solunum yolu enfeksiyonu gibi RSV ile enfekte olmaktadır ve kullanımı inhalasyon yolu vasıtasıyla hastaya bir anti-RSV ajanını taşınması içermektedir.

Ayrıca cihazın avantajları yapılandırılmaları özellikleri, faydalı etkileri ve kullanımları daha ayrıntılı olarak aşağıda açıklanmaktadır.

TANIMLAR

5 Burada kullanılan gibi aşağıdaki ifadeler, bir spesifik bağlamda tarifname farklı bir anlam sağlamadığı sürece bu bölümde açıklandığı gibi normal bir şekilde yorumlanmalıdır

10 Bir "aerosol", hava gibi kesintisiz bir gaz fazında tipik olarak küçük solunabilen katı partiküller veya sıvı damlacıkların bir dağılımıdır. Burada, terim "aerosol", bir inhalasyon cihazıyla bir aerosol üreticiden yayıldığı gibi başlangıç aerosolünü veya inhalasyon cihazından yayıldığı gibi ve inhalasyon için mevcut olduğu gibi bir solunabilir gazda bu tür başlangıç aerosolünün dağılımından kaynaklanan aerosolü ifade edebilmektedir. Tam anlam bağlamdan türetilmektedir.

15 Bir "aerosol üretici", örneğin inhalasyon kullanımı için farmasötik bileşim gibi bir sıvı formülasyondan bir aerosol üretebilen bir cihaz veya cihaz bileşenidir. Eşanlamlı olarak, terimler "nebülizör" veya "nebülize etme araçları" kullanılabilir.

20 Aksi belirtilmediği sürece, bir "gaz", inhalasyon için uygun herhangi bir gaz veya gaz karışımları ifade etmektedir.

25 Aksi belirtilmediği sürece, "küçük çocuklar" 6 yaş veya daha küçük çocukları ifade etmektedir. "Bebekler" en fazla 1 aylık çocuklar anlamına gelmektedir, "infantlar" 1 ila 12 aylık anlamına gelmektedir ve "yürümeye başlayan çocuklar" 1 ila 3 yaş anlamına gelmektedir. Pratik nedenlere yönelik, bu gruplara nitelik, sadece yaştan ziyade çocuğun fizyolojik ve bilişsel gelişim aşamasına bağlı olmalıdır.

"Yanal" veya "yanal olarak", bir cihaz veya cihaz bileşeninin orta, merkez veya merkez ekseninden uzak olma anlamına gelmektedir.

30 Bir pozisyon, yönelim veya sol, sağ, ön, arka, geri, üst, taban, yukarıya ve benzeri gibi yönelimler veya yönleri tasarlayan tüm terimler, normal işletimsel koşullar altında ve tipik olarak kullanıldığında perspektifinden inhalasyon cihazından veya bunun bileşenlerinin yönelimine referans ile anlaşılmalıdır. Herhangi bir yanlış anlamadan kaçınmak için, bir normal işletimsel yönelimden biraz sapma olacak şekilde, bir kullanıldığında cihaz tutabildiği barizdir. Örneğin, 35 cihaz, cihaz ile hava akımının meydana geldiği eksene göre bir ortalama olarak yatay

yönelimde tutulacak şekilde tasarlanırken, kullanıldığı cihaz fonksiyonu üzerinde negatif etki olmadan yatay yönelimden sapan 45° açıya kadar bir açıda cihaz tutabilmektedir. Benzer şekilde, belirli bir dereceye kadar bir kullanıcının tekrar cihaz performansını büyük oranda bozulmadan söz konusu eksen etrafında cihaz döndürmektedir.

5

Herhangi bir özelliğe referans ile "içermek" veya "içeren", ilgili özelliği, diğer özelliklerin varlığını hariç tutmadan mevcut olduğu anlamına gelmektedir.

"Bir" birden çoğu hariç tutmamaktadır

10

"Esasen", "yaklaşık", "ortalama olarak" ve bir nitelik veya değer ile bağlantı halinde benzerleri, tam nitelik veya kesin niteliği ve ayrıca ilgili teknik alanda kabul edilen bir nominal aralık veya değişkenlik içinde kaldığı düşünülen herhangi bir nitelik veya değeri tipik olarak kapsamaktadır

15

Belirli bir epitop, antijen ve/veya proteine (veya bunların en az bir parça, fragment ve/veya epitopu) "bağlanabilen" ve/veya "spesifik olarak bağlanabilen", "afiniteye sahip olabilen" ve/veya "spesifikliğe sahip olabilen" bir polipeptid (bir immünoglobulin, bir antikor, bir immünoglobulin tek değişkenli alan, veya genel olarak bunların bir antijen bağlama bölgesi veya bir fragmenti söz konusu epitop, antijen veya proteine "karşı" veya "karşı yönlendirilen" olarak anlaşılabilir) veya bu tür epitop, antijen veya proteine göre bir "bağlama" molekülüdür veya "anti"-epitop, "anti"-antijen veya "anti"-protein (örneğin, "anti"-hRSV) olarak söylenmektedir.

20

İstemlerde herhangi bir işaret, şekillerin herhangi birinde temsil edilen yapılandırmalara bir sınıflandırma olmamalıdır

Bir tek ünite, istemlerde belirtilen birkaç özelliğin fonksiyonunu doldurabilmektedir.

30

ŞEKİLLERİN KISA AÇIKLAMASI

Şekil 1 buluşa göre inhalasyon cihazının bir spesifik yapılandırmasında bir çapraz kesit yan görünümünü göstermektedir

35

- Şekil 2** buluşa göre inhalasyon cihazının bir spesifik yapılandırmasında bir perspektif görünümünü göstermektedir.
- 5 **Şekil 3** buluşa göre inhalasyon cihazının bir spesifik yapılandırmasında bir üst görünümünü göstermektedir.
- Şekil 4** buluşa göre inhalasyon cihazının bir spesifik yapılandırmasında bir yan görünümünü göstermektedir.
- 10 **Şekil 5** buluşa göre inhalasyon cihazının bir spesifik yapılandırmasında bir taban görünümünü göstermektedir.
- Şekil 6** buluşa göre inhalasyon cihazının bir spesifik yapılandırmasında bir ön görünümünü göstermektedir.
- 15 **Şekil 7** buluşa göre inhalasyon cihazının bir spesifik yapılandırmasında bir arka görünümünü göstermektedir.
- Şekil 8** bir SAINT modele bağlı buluşa göre inhalasyon cihazının bir spesifik yapılandırmasında bir deneysel kurulumunu göstermektedir
- 20

ŞEKİLLERDE KULLANILAN SAYISAL REFERANSLARIN LİSTESİ

- 100 İnhalasyon cihazı
- 25 101 Aerosol üretici
- 102 Titreşimli Gözcük
- 103 Hazne
- 104 Gaz giriş açığı
- 105 Yüz maskesi
- 30 106 Muhafaza
- 107 Aerosol giriş açığı
- 108 Hasta temas etme yüzeyi
- 109 Valf (tek yönlü soluk verme veya iki yönlü inhalasyon/soluk verme valfi)
- 110 Akış kanal
- 35 111 Yanal açığı

- 112 Anahtar
- 113 Tüp teçhizatı
- 114 Kapak
- 115 Anahtar kilidi
- 5 116 USB-Port
- 117 Delikler
- 118 Baz ünitesi
- 119 Karşın kanal ünitesi
- 200 SAINT modeli
- 10 201 SAINT modelinin yüz/boğaz bölümü
- 202 SAINT modelinin nazal bölümü
- 300 Cam fiber filtre tertibatı

BULUŞUN AYRINTILI AÇIKLAMASI

- 15
- Buluşun bir birinci yönünde, bir inhalasyon cihazı bir hastaya bir nebülize aerosolün taşınması için sağlanmakta olup, şunları içermektedir (a) bir titreşimli gözcüğe sahip bir aerosol üretici; (b) nebülize edilecek bir sıvıya yönelik bir hazne, söz konusu hazne, titreşimli gözcük ile akışkan bağlantı halindedir; (c) bir gaz giriş açıklığı; (d) bir muhafazaya, bir aerosol giriş açıklığına, bir hasta temas etme yüzeyine, ve 0.5 ila 5 mbar aralığından seçilen bir soluk verme direncine sahip muhafazada bir tek yönlü soluk verme veya bir iki yönlü inhalasyon/soluk verme valfine sahip bir yüz maskesi; ve (e) yüz maskesinin aerosol giriş açıklığına gaz giriş açıklığından uzanan bir akışkan kanal, aerosol üreticinin en azından aerosol üreticinin en azından kısmi olarak akışkan kanalına yerleştirildiği bir yanıl açıklığına ve 1 ila 20 L/dk akışkan oranında yüz maskesinin gaz giriş açıklığı ve aerosol giriş açıklığı arasında bir sabit akışkan direncine sahip akışkan kanal.
- 20
- 25

- Bu tür bir inhalasyon cihazının bir açıklık yapılandırılmasında bir çapraz kesit yan görünümü şekil 1'de görülebilmektedir. Şekil 1, bir inhalasyon cihazı (100); bir titreşimli gözcüğe (102) sahip bir aerosol üretici (101); titreşimli gözcük (102) ile akışkan bağlantı halinde bir hazne (103); bir gaz giriş açıklığı (104); bir muhafazaya (106), bir bir aerosol giriş açıklığına (107), bir hasta temas yüzeyine (108) ve bir tek yönlü soluk verme valfine veya iki yönlü inhalasyon cihazı soluk verme valfine (109) sahip bir yüz maskesi (105); ve yüz maskesinin (105) aerosol giriş açıklığına (107) gaz giriş açıklığından (104) yönlendirilen bir akışkan kanal (110) göstermektedir. Akışkan kanal (110), aerosol üreticinin (101) kısmi olarak kendi aşağı akışkan
- 30
- 35

ile yerleştirildiği bir yanal açığına (111) sahiptir. Gösterilen yapılandırılmada, hazne bir vidalı kapak (114) ile kapatılmaktadır ve gaz giriş açığı (104), bir tüp teçhizatı (113) olarak şekillendirilmektedir veya bununla donatılmaktadır

- 5 Şekil 1'in açıkladığı inhalasyon cihazı ayrıca sırasıyla şekil 2'de bir perspektif yan görünüm ve şekiller 3 ile 5'te üst, yan ve taban görünümünde gösterilmektedir. Bu açıkladığı inhalasyon cihazının ön ve arka görünümü, sırasıyla şekiller 6 ve 7'de sağlanmaktadır. Ayrıca bulunulan özelliklerin aşağıda derinlik ile üstesinden gelinecektir. Bir referans işaretinin aşağıda bir özelliğin genel açıklaması bağlamında kullanıldığı durumda, bu, özelliğin bir açıkladığı yapılandırılmasında bir açıkladığı referans olarak anlaşılmalıdır ve bu yapılandırılma buluşun bir kısıtlaması olarak anlaşılmalıdır
- 10

Buluş sahipleri, istem 1'e göre bir titreşimli gözcük aerosol üretici ile kombinasyon halinde bir sabit akım direncine sahip bir yüz maskesi ve akım kanalına sahip buluşa ait inhalasyon cihazının, düşük tidal hacme sahip hastalar, pediatrik hastalar, yaşlı hastalar, havaya ek olarak oksijen solumadan faydalanan hastalar ve/veya örneğin RSV enfeksiyonu ile solunum yolunun bir enfeksiyonlu bölgesi gibi belirli solunum hatlarındaki etkilenen hastalar gibi belirli hasta türlerine bir terapötik aerosolün taşınması için özellikle etkili olduğunu beklenmeyen bir şekilde bulmuşlardır. Özellikle, bu, hastanın solunumsal özelliğine büyük oranda bağlı olmayan bir şekilde terapötik aerosolün taşınmasında olanak sağlamaktadır. Ek olarak, bu, inhalasyon cihazında başlangıç aerosolünün alınması ve dağıtılması ve inhalasyon için hastaya bunun sağlanması için tek taşıyıcı gaz olarak kullanılabilen çok düşük akım oranında (1 ila 5 L/dk) bir harici kaynaktan tedarik edilen bir gaz (oksijen veya oksijen ile zenginleştirilmiş hava gibi) etkili kullanılmaktadır

15

20

25 Burada kullanıldığı gibi, inhalasyon cihazı bir hasta tarafından solunabilen bir terapötik aerosol üretebilen ve taşıyabilen bir cihazdır. Bir solunabilir aerosol, örneğin solunabilir aerosolün partikül veya damlacık boyutunun büyük oranda daha küçük olduğu, örneğin ağrılı olarak yaklaşık 10 µm'den daha küçük ve akciğerlere girmesi için uygun olan bir nazal veya oral spreyden farklıdır

30

Buluşa göre cihaz, bir titreşimli gözcük (102) bir aerosol üretici (101) içermektedir. Titreşimli gözcük nebülizerlerin özellikle buluşun bağlamında avantajlı olduğu bulunmuştur. Bunlar, bir az dozun uygulanması için gerekli zamanın tutulmasında yardımcı eden bir yüksek çıkış hızına sahiptir. Bu pediatrik hastalar uzun inhalasyon sürelerine daha az toleranslı olduğundan

35

dolayısıyla hastanın pediatrik hasta olduğu durumda özellikle faydalıdır. Buna ek olarak, titreşimli gözcük nebulizörleri, örneğin jet nebulizörlerin yaptığı gibi aerosol üretimi için bir yüksek gaz akım oranını gerektirmeden bir yoğun aerosol üretilebilmektedir. Buna ek olarak, titreşimli gözcük inhalatörleri, aerosol üreticilerin diğer türlerinden daha sessizdir ve böylece pediatrik hastalar tarafından daha az rahatsız edici olarak bulunmaktadır. Çocuk uyurken ayrıca bir derin ve sakin nefes modelini sağlayabilirken, bunlar kullanılabilmektedir.

Opsiyonel olarak inhalasyon cihazının titreşimli gözcüğü (102), en küçük çapında ağrısız olarak 1.5 ila 3.0 µm aralığında olduğu 1,000 ila 4,000 açığı içermektedir. Bu, özellikle bir ince aerosol sisini sağlamaktadır. Tercihen, titreşimli gözcük, 2 ila 5 µm, veya 2 ila 4 µm, veya 2 ila 3 µm aralığında lazer kılın ile ölçüldüğü gibi bir hacim medyan damlacık boyutuna sahip bir aerosolün üretilmesi amacıyla seçilmektedir. Bu tür ince aerosoller özellikle bebekler, infantlar ve yürümeye başlayan çocuklar için avantajlıdır.

İnhalasyon cihazı ayrıca nebulize edilecek bir sıvıya yönelik bir hazne (103), söz konusu hazne içermektedir, titreşimli gözcük (102) ile akışkan bağlantı halindedir. Hazne, bir aktif bileşen içeren tipik olarak bir farmasötik bileşim olan sıvıya uymasın için 0.1 ila 10 mL veya 0.5 ila 5 mL hacmine sahip olabilmektedir. Tercihen, hazne (103), aerosol üreticinin (101) gövdesine göre bir üst pozisyonda konumlandırılmaktadır. Bu, vidalı veya geçmeli bir kapak tarafından kapatılabilmektedir; bkz örneğin vidalı kapak (114) şekil 1'de gösterilmektedir. Bu özellikle, kendi alt ucunda konumlandırılan ve bir kabaca yatay yönelime sahip titreşimli gözcük ile kullanıldığında kabaca dikey yönelime sahip olduğu durumda avantajlıdır. Bu tür yapılandırılma, dökülme riski azaldığından ve daha düzgün bir aerosol çıkışı hızına olanak sağlayan titreşimli gözcüğün aerosol üretimi sırasında sıvı ile kaplanmı olarak kalmasını garanti ettiği için faydalıdır.

Opsiyonel olarak, aerosol üretici (101) ve/veya hazne (103), inhalasyon cihazının akım kanalına göre sökülebilir şekilde sağlanabilmektedir. Örneğin, inhalasyon cihazının akım kanal bileşeninden sökülebilen aerosol üretici (101) ve hazne (103) için bir mahfaza bileşeni olabilmektedir. Bu, bileşenlerin daha kolay olarak temizlenebildiği ve/veya farklı aerosol üreticilerin aynı akım kanalına birleştirilebildiği ve aynı akım kanal ile çalıştırılabildiği avantajını sunmaktadır.

Cihaz ayrıca bir gaz giriş açığı (104) içermektedir. Gaz giriş açığı, tercihen ya doğrudan ya da dolaylı olarak bir tüp veya diğer oluk vasıtasıyla bir harici gaz kaynağına

bağlanabilmektedir. Gaz giriş açığı (104), örneğin şekiller 1 ve 2'de görülebildiği gibi bir gaz kaynağını eklenmesini kolaylaştırmak için bir tüp teçhizatı (113) olarak şekillendirilebilmektedir veya bununla donatılabilmektedir. Teçhizat, kendi şekline ve boyutlarına göre standart bir teçhizat olabilmektedir ve tercihen paslanmaz çelik gibi bir inert malzemedен üretilmektedir. Ayrıca gazın bir laminar akışına olanak sağlayacak şekilde bunun iç duvarının düzgün olduğu ve bir düzenli silindir olarak şekillendirildiği bir tüp teçhizatının kullanılması avantajlıdır. Gaz giriş açığı (104), ağız yapısına için şekiller 1 ila 5 ve şekil 7'de gösterildiği gibi, inhalasyon cihazının (100) bir arka pozisyonunda konumlandırılabilir.

10

Tercih edilen bir yapılandırılarda, gaz giriş açığı (104), aerosol üretici veya çok az gaz miktarının (tipik olarak hava) nebulize edilmiş sıvıyı değiştirilmesi için cihaza girebilmesiyle aerosol üretici ile bağlanan hazne dışında akışkan kanal (110) içine bir gazın akmasını sağlanmasından önce sadece giriş açığıdır. Bu yapılandırılarda, cihaz ile hastaya taşınan terapötik aerosolün gaz fazına geçmesi olarak gaz giriş açığına tedarik edilen ve hastanın ihtiyaçlarına göre seçilebilen gazdır.

15

Şekiller 2, 5 ve 7'de görülen küçük açıklıkların (117), akışkan kanal ile akışkan bağlantı halinde olmadığı göz önünde bulundurulmaktadır. Bunlar opsiyonel olarak elektronik bileşenlerin hava ile soğutulmasına olanak sağlamasından önce cihazın muhafazasında sağlanabilmektedir.

20

Cihazın önemli bir özelliği, yüz maskesidir (105). Bu, bir muhafaza (106), bir aerosol giriş açığı (107), bir hasta temas yüzeyi (108), ve muhafazada bir tek yönlü soluk verme valfine veya iki yönlü inhalasyon/soluk verme valfine (109) sahiptir. Valf, 0.5 ila 5 mbar aralığında seçilen bir soluk verme direncine sahiptir.

25

Bu tür yüz maskesi, bir akışkan kanal vasıtasıyla cihazda üretilen aerosolü almaktadır ve hasta tarafından solunana kadar aerosolün depolanmasına olanak sağlamaktadır. Ayrıca nazal inhalasyonuna olanak sağlayacak bir araç olarak hizmet etmektedir. Dolayısıyla, hasta, ağzına ya da burundan aerosolü soluyabilmektedir. Bu, küçük çocuklar veya uyuyan hastalar gibi oral inhalasyon manevralarını gerçekleştiremeyen hastaların inhalasyon terapisini alabilmesi avantajlıdır. Bu, özellikle yüksek oranda değişken soluma frekansına ve bir küçük ve değişken tidal hacme sahip pediatrik hastalar için avantajlıdır.

30

Opsiyonel olarak, yüz maskesi, inhalasyon cihazından ayrı sağlanabilmektedir veya burada

35

açıldığında gibi inhalasyon cihazı ve bir eşleşen yüz maskesi içeren bir kittede, inhalasyon cihazı yüz maskesine bağlanabilmektedir, veya tam tersi olabilmektedir, yüz maskesi, inhalasyon cihazıyla kenetlenmesi için uyarılan bir aerosol giriş açığına sahiptir.

- 5 Yüz maskesi, maske araçlarıyla hasta tarafından soluk vermeye olanak sağlaması için konfigüre edilmektedir. Buna, daha küçük bir soluk verme direnci gösteren valfi ile ulaşılmaktadır. Valf veya valfin soluk verme direnci, yukarıda belirtilen aralıkta ve hastanın görünümünde seçilebilmektedir. Küçük bir çocuk için, yaklaşık 3 mbar'dan daha az veya yaklaşık 0.5 mbar ila yaklaşık 2 mbar aralığında oldukça düşük soluk verme direnci şu an tercih edilmektedir. Bu tür direnç, normal nefes ile fazla müdahale olmadan kolay soluk vermeye olanak sağlaması için yeterince düşüktür; diğer yandan, direnç, aerosol üretici çalıştığı anda cihazda kesintisiz olarak üretilen aerosolü ürettiğinden dolayı yüz maskesinde hafif oranda bir aşırı basınca ulaşmak yeterlidir. Bu tür hafif oranda aşırı basınç, terapötik aerosolün daha etkili solunması için hastaya yardımcı bulunmuştur ve solunum sisteminin daha derin hava yollarında daha etkili bir ilaç birikimine katkıda bulunabilmektedir.

Yukarıda değinildiği gibi, yüz maskesi, bir aerosolün solunması için bir ağızla kullanılarak zorluğa sahip hastalar için özellikle uygundur. Bu, genellikle bebekler, infantlar, yürümeye başlayan çocuklar veya küçük okul çağındaki çocuklar gibi pediatrik hastalara sahip durumdur. Bununla birlikte, yüz maskesi, örneğin demans, mental bozukluk, COPD, kalp yetmezliği, ciddi astım atakları, kistik fibröz, amitropik lateral skleroz, anfizemden muzdarip yetişkin hastalar veya sedasyon veya anestezi altındaki hastalar için de avantajlıdır. Yüz maskesi, yerinde tutulabilmektedir veya bir hasta bakımından konumlandırılabilir.

- 25 Yüz maskesi kendi aşırı akış ucunu oluşturarak akciğer kanalına bağlanabilmektedir veya akciğer kanalının bir integral parçasını oluşturabilmektedir. Bir bağlanabilir yüz maskesi, kolay temizlenme ve/veya değiştirme avantajı sunmaktadır. Buluş ayrıca birlikte istem 1'in özelliklerini gösteren bir inhalasyon cihazı ve bir yüz maskesinin bir kombinasyonuna ve ayrıca inhalasyon cihazının ve yüz maskesinin aynı özellikleri birlikte gösterdiği bir ayrı yüz maskesi ile bağlanması için uyarılan bir inhalasyon cihazına yöneliktir. Diğer yandan, yüz maskesi akciğer kanalının bir bütünleşik parçasını oluşturursa, bileşenlerin sayısı azaltılmaktadır ve temizlemeden sonra, hastane ortamında avantajlı olabilen akciğer kanallarının ve farklı hastaların yüz maskelerinin yanlış eşleşmelerinden kaçınılmaktadır.

- 35 Örneğin aerosol giriş açığına yakınında bir ek yerinin mile geçirilmesini içeren yüz maskesi,

ayrıca hareketli bir şekilde sağlanabilmektedir. Bu tür ek yeri, hasta bakılarak inhalasyon cihazının ana gövdesini yüz maskesinden farklı bir açıda tutmaya olanak sağlaması için maskenin parçası olarak akıllı kanalın aşağı akış bölümünün bir sapmasını sağlayabilmektedir.

5

Ek yeri mile geçirilmeden, yüz maskesi, özellikle cihaz boyutlarının daha küçük olduğu durumda uygundur. Hasta bakılarak cihazın ana gövdesinin tutulmasından ziyade hasta yüzüne daha yakın olan yüz maskesinde veya yüz maskesi yanında inhalasyon cihazının tutulmaya meyilli olduğu bulunmuştur.

10

Tercihen, maske ebeveyn veya hasta bakılarak aerosol sisini ve hasta yüzün ve nefes alma aktivitesini görmesine olanak sağlaması için polipropilen veya benzeri gibi bir şeffaf, kırılmaya dirençli malzemeden üretilmektedir.

15

Hasta temas etme yüzeyi, tercihen katkı maddesi veya fitaller, bisfenol A veya lateks gibi kirlenmeden bir yumuşak, kalınabilir, antialerjik ve iyi tolere edilmiş malzemelerden üretilmektedir. Hasta temas etme yüzeyi hasta konforunun artırılması için bir yumuşak silikon kapak veya bir şişebilir yastık içerebilmektedir.

20

Tercihen, yüz maskesinin nominal iç hacmi yaklaşık 120 mL'den daha fazla değildir. Burada kullanılan gibi, nominal iç hacim, hasta temas yüzeyi bir düz yüzey üzerine yerleştirildiğinde hasta temas yüzeyine aerosol giriş açıklığından muhafaza tarafından kaplanan iç hacim olarak anlaşılmalıdır. Bu hacim, bir hastanın yüzüne karşı yerleştirildiğinde maske ile kapatılan hacim olan ve bu yüzden hastanın yüzünün boyutu ve şekline bağlı olan etkili iç hacim veya söz konusu ölü boşluktan hafif oranda daha büyüktür. Hasta bir okul çağındaki çocuk ise, hastanın yüz boyutuna bağlı olarak sırasıyla nominal iç hacim tercihen yaklaşık 90 mL'den daha fazla veya hatta yaklaşık 80 mL'den daha fazla veya yaklaşık 70 mL'den daha fazla, veya yaklaşık 60 mL'den daha fazla, veya yaklaşık 50 mL'den daha fazla veya yaklaşık 40 mL'den daha fazla değildir. Mevcut durumda hasta bir bebek olursa, yaklaşık 40 veya 50 mL'den fazla olmayan bir nominal iç hacme sahip bir maskenin seçilmesi tercih edilmektedir.

30

Ayrıca hastanın ortalama tidal hacmine göre yüz maskesinin nominal iç hacminin seçilmesi tercih edilmektedir. Avantajlı bir şekilde, nominal iç maske hacim tidal hacimden daha küçüktür. Örneğin, hastanın yaklaşık 80 mL normal nefes almasıyla bir ortalama tidal hacme sahip bir pediatrik hasta olduğu durumda, nominal iç yüz maskesi hacmi bundan

35

daha küçük olmalıdır. Özellikle, ilgili hacim, ortalama tidal hacmin yaklaşık %10 ila yaklaşık %80 aralığında olabilmektedir. Diğer yapılandırmalarda, nominal iç yüz maskesi hacmi, hastanın ortalama tidal hacminin yaklaşık %60'ından daha fazla değildir veya ayrıca yaklaşık %50'sinden daha fazla değildir.

5

Bir yapılandırmada, yüz maskesi bir yönde 3 mbar'dan daha yüksek olmayan bir dirence sahip iki yönlü inhalasyon- ve soluk verme valfine sahiptir ve burada yüz maskesinin nominal iç hacmi yaklaşık 50 mL'den daha fazla değildir. Bu yapılandırma, bebekler, infantlar ve yürümeye başlayan çocuklar gibi küçük pediatrik hastalar için özellikle uygundur. Diğer yapılandırmada, yüz maskesi bir veya daha fazla inhalasyon valfi ve bir veya daha fazla soluk verme valfine sahiptir, burada soluk verme valfi 3 mbar'dan daha fazla olmayan bir dirence sahiptir ve burada maskenin nominal iç hacmi yaklaşık 70 mL'den daha fazla değildir. Bu yapılandırma özellikle yürümeye başlayan çocuklar ve çocuklar için uygundur.

10

15 Buluş sahipleri, bu şekilde minimuma indirilen yüz maskesi hacimlerinin hastalar tarafından nebülize edilmiş aerosolün bir artımına ve hastaların solunum sisteminde aerosol haline getirilmiş aktif bileşiğin daha iyi birikimine katkı sağladığını bulmuştur.

20

Yukarıda açıklandığı gibi, yüz maskesi kendi muhafazasında bir tek yönlü soluk verme valfi veya bir iki yönlü inhalasyon ve soluk verme valfi olabilen en az bir valf içermektedir, ve burada valfin soluk verme direnci yaklaşık 0.5 ila 5 mbar aralığındadır. Bu özelliğin etkisi, yüz maskesinde bir orta derecede aşırı basınç oluşmasına olanak sağlamasıyla, özellikle, cihazın gaz giriş açığı, 1 ila 5 L/dk akım oranında cihaz içine gazı almadığı bir gaz kaynağından bağlanmasına olanak sağlamaktadır. Hafif aşırı basınç, normal nefes alma modeli ile büyük oranda karışmadan cihazda üretilen nebülize aerosolün hastanın inhalasyonunu kolaylaştırmaktadır, bu da etkili ilaç salınmasına olanak sağlamaktadır.

25

Opsiyonel olarak, yüz maskesi, ayrıca inhalasyon ve/veya soluk verme valfleri içerebilmektedir. Eğer böyle ise, kombine edilmiş valflerin etkili soluk verme basıncı örneğin yaklaşık 0.5 ve 5 mbar arasında belirtilen aralıktadır. Opsiyonel olarak, soluk verme basıncı sırasıyla yaklaşık 0.5 mbar ila yaklaşık 3 mbar, örneğin yaklaşık 1 mbar veya yaklaşık 2 mbar'dan seçilebilmektedir. Yüz maskesinde sağlanan valf(ler), bu soluk verme direncinin sağlanması için uygun herhangi bir yapıya sahip olabilmektedir; sadece birkaçına değinmek gerekirse yarık valfleri, ördek gagası valfleri veya membran valfleri. Örneğin, valf, bir silikon membran gibi bir altta uzanan membran ve bir enine yarığa sahip bir tek yönlü valf

35

olabilmektedir. Bir yönde, membrana çapraz yarıktan valf açılırken, zıt yönde membran, karşıya sıkı bir şekilde preslenecektir ve böylece valfi bloklamaktadır. Valfin yüz maskesinin içine ne şekilde yerleştirildiğine bağlı olarak, bir inhalasyon veya bir soluk verme valfi olarak hizmet edebilmektedir.

5

Buluşun inhalasyon cihazının önemli bir özelliği, yüz maskesinin (105) aerosol giriş açıklığına (107) gaz giriş açıklığından (104) uzanan akım kanalından (110). Akım kanalında aerosol üreticisinin en azından kısmi olarak akım kanalına yerleştirilmesiyle şekil 1'de gösterilen cihaz tarafından örneklendirildiği gibi bir yanıl açıklığına (111) sahiptir. Buna ek olarak, akım kanalında 1 ila 20 L/dk akım oranında yüz maskesinin gaz giriş açıklığı ve aerosol giriş açıklığı arasında bir sabit akım direncini göstermektedir.

Akım kanalında akım kanalının üst akış ucunu oluşturan gaz giriş açıklığı aracılığıyla bir harici gaz kaynağından bir gazın alınması için konfigüre edilmektedir. Akım kanalının yukarı akım bölümü, yani aerosol üreticisinin (101) en azından kısmi olarak yerleştirildiği yanıl açıklığına (111) gaz giriş açıklığından (104) segment (ve kapsayan), tercihen 1 ila 20 L/dk aralığında seçilen sabit bir akımda ve özellikle yaklaşık 1 L/dk ila yaklaşık 5 L/dk aralığında sabit bir akımda akım kanalında aracılığıyla yürütülen bir gazın bir laminar akıma ulaşması amacıyla boyutlandırılmaktadır ve şekillendirilmektedir.

20

Genel olarak bir akım kanalında gazın bir laminar akıma olanak sağlaması için kullanılması (veya kaçınması) gereken şekillerin türleri bilinmektedir. Örneğin, ani çap değişikliklerinden kaçınılmalıdır ve düzgün iç duvar, bir kaba yüzeye sahip bir malzemedan üretilen bir iç duvar tercih edilmektedir. Uygun bir yukarı akım segmentinin bir örneği, cilalı paslanmaz çelikten veya pürüzsüz bir yüzeye sahip olan etkisiz bir polimerik malzemedan yapılmış normal bir silindirik borudur.

Ayrıca yukarıda açıklanan gibi bir gaz kaynağının eklenmesini kolaylaştırmak için bir tüp teçhizatı olarak şekillendirilebilen gaz giriş açıklığı, gazın büyük oranda laminar akıma yol açması için paslanmaz çelik gibi bir inert, düzgün malzemedan üretilmektedir. Ayrıca, büyük oranda gazın laminar akışını teşvik edilmesi için iç duvarının düzgün olduğu ve bir düzenli silindir olarak şekillendirildiği bir tüp teçhizatının kullanılması avantajlıdır. Bir büyük oranda laminar akım, yaklaşık 2300'den fazla olmayan bir Reynold sayısı anlamına gelmektedir. Tercihen, akım kanalının üst akış segmenti, yukarıda belirtilen akım oranlarında 2000'den fazla olmayan bir Reynold sayısına ulaşmak için boyutlandırılmaktadır ve

35

şekillendirilmektedir.

5 Buluşa göre, akım kanalı ayrıca gaz giriş açığı ve yüz maskesinin aerosol giriş açığı arasında sabit bir akım direncine sahiptir. Bu bağlamda, bu, örneğin bir hastanın - özellikle bir yetişkin hastanın, ağızda hasta tarafından oluşturulan düşük basınçtan bağımsız olarak yaklaşık 15 L/dk gibi bir istenen düşük akım oranında solunumsal akım oranının kısıtlanması için bir değişen akım kısıtlayıcı içeren örneğin EP2724741 sayılı patent dokümanının inhalasyon cihazından büyük oranda farklılaşmaktadır

10 Aerosol üreticisi (101) alan yanal açığı (111), tercihen örneğin şekiller 1 ve 2'de gösterildiği gibi, kullanıldığında cihazın normal yönelimine göre akım kanalının (110) bir üst pozisyonunda konumlandırılmaktadır. Açığı tercihen aerosol üreticinin boyutlarının eşleşmesi için boyutlandırılmaktadır böylece açığı aerosol üretici alındığında tamamen ve sıkı bir şekilde kapatılmaktadır. Tercihen, aerosol üreticisi, kullanılmı sırasında kısmi olarak pozisyona yerleştirilmektedir ve aerosol üreticinin aşağıdaki ucu akım kanalının boylamsal merkezi eksenine doğru (ve hatta) çiktirilmektedir

20 Aerosol üreticinin inhalasyon cihazının (100) akım kanal bileşeninden sökülen bir bileşende sağlandığı opsiyonel durumda, sabitleme araçları örneğin anahtar kilidi (115), mesela şekiller 2 veya 4'te görülebildiği gibi akım kanalında kendi hedeflenen pozisyonunda en az kısmi olarak yerleştirilen aerosol üreticinin emniyetlenmesi veya sabitlenmesi için sağlanabilmektedir.

25 Bir yapılandırılmada, aerosol üreticisi, akım kanalının boylamsal eksenine ortalama olarak 90° açısında akım kanalına içine nebülize aerosolün yayılması amacıyla yönlendirilmektedir. Bu durumda, aerosol üreticisi, ortalama olarak dikey bir yönelimde düzenlenmektedir ve titreşimli gözcük ortalama olarak yataydır

30 Bu tür düzenleme, haznenin manuel doldurması ve titreşimli gözcüğe sürekli kesintisiz tedarik edilmesini kolaylaştırma gibi birkaç avantaj sunarken, önemli derecede kaynaşma veya aerosol birikimi olmadan başlangıç aerosolünün duman bulutunun yaklaşık 90° saptanması gerektirmektedir. Aerosol üreticinin etkili olduğu ve bir ilaç dozunun uygulanması için gerekli inhalasyon süresinde bir göz ile arzu edilen aerosol üretiminin bir yüksek oranı göstermesi zordur.

35

Opsiyonel olarak, aerosol üretici, en az yaklaşık 0.1 mL/dk, veya en az yaklaşık 0.2 mL/dk aerosol üretim oranına (veya nebülize etme oranı) sahip olacak şekilde seçilmektedir ve çalışmaktadır. Bazı yapılandırmalarda, aerosol üretici, en az 0.3 mL/dk, 0.4 mL/dk, 0.5 mL/dk, 0.6 mL/dk, veya hatta 0.7 mL/dk nebülize etme oranına sahiptir.

5

Beklenmeyen bir şekilde, buluş sahipleri, burada açıldığında gibi bir titreşimli gözcük aerosol üretici ve bir akım kanalına sahip inhalasyon cihazının, 1 ila 5 L/dk, düşük gaz oranında, mesela yaklaşık 2 L/dk sabit akım oranında başlangıç aerosolünü dağıtabilmektedir ve akım kanalında hiçbir önemli birikme olmadan yüz maskesi içine aerosolün yürütebilmektedir. Bu tür etkinin bir terapötik inhalasyon cihazı için ilk defa gösterildiğine inanılmaktadır.

10

Etki, özellikle akım kanalının, yanal açıldığında hemen yukarıdaki pozisyonunda verilen bir gaz akım oranında yüksek gaz hızına ulaşması için boyutlandırıldığı ve şekillendirildiği durumda ileri sürülmektedir. Özellikle, ortalama gaz hızının 2 L/dk akım oranında en az yaklaşık 4 m/sn olması tercih edilmektedir. Opsiyonel olarak, bu sırasıyla en az yaklaşık 5.5 m/sn, veya en az yaklaşık 8 m/sn'dir. Burada kullanıldığında gibi, bir spesifik pozisyonda akım kanalında ortalama gaz hızı, yanal açıldığında hemen yukarıdaki gibi bu pozisyon için, Hesaplama Akışkanlar Dinamiği (CFD) ile elde edilen ortalama hız değeri olarak tanımlanmaktadır.

15

20

Ayrıca bunun cihazda önemli damlacık birikmesi olmadan akan gazda yeni oluşan aerosolün dağılması için daha büyük bir karıştırma haznesini gerektirmediğinin bulunması beklenmemiştir. Özellikle yukarıda açıldığında gibi tercih edilen laminer akım ve tercih edilen hızlar kullanılsa, akım kanalının gerçek boyutları daha küçük olabilmektedir. Aslında, göreceli olarak küçük boyutlar oldukça yüksek gaz hızlarına olanak sağlamaktadır ve buluş sahipleri, bunların, bazı diğer cihazlarda kullanıldığında gibi büyük karıştırma hazneleri olarak cihazda biriktirme aracılığıyla aerosol kayıplarından kaçınmak için en azından faydalı olduğunu bulmuştur. Tercihen akım kanalının boyutları, yüz maskesinin yanal açıldığında ve aerosol giriş açıldığında arasındaki kanalın toplam iç kısmı hacmi 30 mL'den daha fazla olmayacak şekildedir. Opsiyonel olarak, sırasıyla yaklaşık 25 mL'den daha fazla veya yaklaşık 20 mL'den fazla olmamaktadır. Bazı durumlarda, akım kanalının iç kısmı hacmi yaklaşık 18 mL'den daha az veya hatta yaklaşık 15 mL'den daha az olabilmektedir.

25

30

35

Bir spesifik yapılandırılmada, akım kanalı yaklaşık 10 mm ila yaklaşık 13 mm; opsiyonel olarak yaklaşık 6 mm ila yaklaşık 8 mm toplam çapa sahip bir titreşimli gözcük ile kombinasyon halinde yanal açıldığında hemen yukarıdaki pozisyonunda bir iç çapa sahiptir. Açıklar veya

apertürlere sahip gözcüğün bölgesinin çapının örneğin yaklaşık 1 ila 3 mm toplam çapından daha küçük olabildiği göz önünde bulundurulmaktadır

5 Bir spesifik yapılandırılmada, yanal açığı hemen yukarıdaki akın kanalının iç çapının titreşimli gözcüğün çapına oranıyla yaklaşık 1 ila yaklaşık 2.5 veya yaklaşık 1.2 ila yaklaşık 2 olmaktadır Buna ek olarak, yanal açığı hemen yukarıda akın kanalının iç çapının, titreşimli gözcüğün apertür bölgesinin çapına oranıyla yaklaşık 1.2 ila yaklaşık 4'tür, yani yaklaşık 1.6 ila yaklaşık 3'tür.

10 Tüm bu yapılandırmalarda, akın kanalını etkili bir şekilde bir karıştırma kanalı olarak hizmet etmektedir, bu sayede akın kanalını bir geniş karıştırma haznesine olan ihtiyacı önüne avantajlı bir şekilde geçmektedir.

15 Karıştırma etkinliği yanal açığı hemen yukarıdaki bir pozisyonda akın kanalının iç çapının azaltılması; örneğin WO 2013/132056 A1 sayılı patent dokümanında daha ayrıntılı olarak açıklanmış gibi akın kanalının iç çapının yaklaşık %50'ye azalan bir şekilde sağlanmasıyla arttırılabilmektedir.

20 Buluşun bir yapılandırılmasında, buluşun inhalasyon cihazı (100), örneğin şekil 2'de gösterildiği gibi aerosol üreticisinin (101) başlatılması ve durdurulması için bir anahtar (112) içermektedir. Bu bağlamda, aerosol üreticisinin işlemi, titreşimli gözcüğün kesintisiz titreşimini içermektedir. Diğer bir deyişle, aerosol, kesintisiz olarak üretilirken, inhalasyon cihazı açılmaktadır Bu, açılan aerosol üreticisinin anahtarlanmasıyla yönelik nefes tetiklenmesini kullanan birçok inhalasyon cihazına zıt olarak Aerosol üreticisinin manuel kontrolünün, pediatrik hastalar gibi göreceli olarak zayıf hastaları etkili inhalasyon cihazı tedavisine olanak sağladığı, bunların bir kısmının, bir tipik inhalasyon cihazı tetiklemesi için gerekli solunumsal akın oranları veya basınçları kolayca ulaşılamayacaktır

30 Kesintisiz aerosol üretiminin, hastanın soluk verme fazlarında üretilen aerosolün çoğu tipik olarak kaybedilecek şekilde bir etkili aerosol taşınması için avantajlı olduğuna çoğunlukla inanılmakla, bu, aşağıda daha ayrıntılı olarak açıklanmış gibi bununla ilişkili yüz maskesi ve özelliklerinden dolayı, buluşa göre cihazdaki durum değildir.

35 Opsiyonel olarak, inhalasyon cihazı, hastaya inhalasyon terapisini uygulayan hasta veya hasta bakımından kolay ve uygun kontrolü garanti etmek için inhalasyon cihazının karşı

taraflarında konumlandırılan iki anahtar gibi aerosol üreticinin çalıştırılmasına yönelik bir anahtardan daha fazlasına sahip olabilmektedir. Bu tür bir inhalasyon cihazının bir açıklayıcı yapılandırılmasında birden fazla anahtar (112) kullanılarak örneğin şekil 2 veya şekil 7’de görülebilmektedir.

5

Bir spesifik yapılandırılmada, inhalasyon cihazı (100) şunları içermektedir a) aerosol üreticinin (101) kontrol edilmesine yönelik bir elektronik kontrol kutusu ve gaz giriş açıklığı (104) kapsayan akım kanalının bir yukarı akım bölümünü içeren bir baz ünitesi (118); ve b) yanal açıklığı (111) kapsayan akım kanalının bir aşağı akım bölümünü içeren bir karıştırma kanal ünitesi (119), burada aşağı akım bölümü, akım kanalının aşağı akım yönünde genilediği bir segmenti içermektedir, söz konusu segment yanal açıklığın aşağı akımında konumlandırılmaktadır

10

15

Bu tür yapılandırılma örneğin şekil 1’de görülebilmektedir. Burada görülebildiği gibi, karıştırma ünitesi (119) çift duvarlar; hava akımına ve/veya aerosole dönük ve yüz maskesine (105) doğru akım yönlendiren iç kısım veya iç duvarlar; ve kullanıcılara dönük harici ve/veya dış duvarlar tarafından oluşturulmaktadır. Harici veya dış duvarlar, bir kullanıcılara güvenli ve konforlu bir şekilde geçmesi için uyarılan yüz maskesine (105) baz ünitesinden (118) neredeyse sabit bir çapa sahiptir. Tam tersine, karıştırma kanal ünitesinin (119) iç veya iç kısım duvarları aşağı akım yönünde; yüz maskesine (105) doğru genişlemektedir. Akım kanalının aşağı akım bölümünün bu genişlemesi, yüz maskesinin aerosol giriş açıklığına doğru aerosol-gaz-karışımının akım oranını yavaşlatmaktadır. Bu, WO 2013/132056 A1 sayılı patent dokümanında açıkladığı gibi ağzı ve/veya farinjiyal bölgede damlacıkların etkileme riskini azaltacaktır

20

25

Opsiyonel olarak, elektronik kontrol kutusuna sahip baz ünitesi şekil 7’de gösterildiği gibi veri geri alınması ve yükleme için bir pil (örneğin, bir şarj edilebilir pil), veri depolama araçları ve/veya bir USB-portu (116) içerebilmektedir veya barındırabilmektedir.

30

Ayrıca opsiyonel olarak, örneğin sıvı üretebilen baz ünitesinin (118) elektronik kontrol kutusu ve diğer herhangi bir parçasının hava ile soğutulmasına olanak sağlamak için, küçük delikler (117) opsiyonel olarak şekiller 2 ve 7’de gösterildiği gibi inhalasyon cihazının (100) arkasında ve/veya şekil 5’te gösterildiği gibi inhalasyon cihazının (100) taban tarafında sağlanabilmektedir. Bununla birlikte, bu küçük delikler (117) akım kanal (110) ile akışkan bağlantı halinde değildir.

35

Opsiyonel olarak, nebülize edilecek sıvı için titreşimli gözcük (102) ve hazneye (103) sahip aerosol üretici (101), ayrılmayan veya kolayca ayrılabilen bir kombinasyon bileşeninde sağlanabilmektedir. Bu, cihazın kaybedilebilir bileşenlerinin sayısını azaltmaktadır ve daha küçük aerosol üreticinin temizlenmesini kolaylaştırabilmektedir. Bu kombinasyon bileşeni ayrıca inhalasyon cihazına kombinasyon bileşeninin çok kolay eklenmesine olanak sağlayan bir anahtar kilidi (115) gibi sabitleme araçları ile donatılabilmektedir ve aynı zamanda aerosol üretici - ve özellikle titreşimli gözcük ile donatılan ucun - aktarıcı kanalından (110) yanıl açığından (111) düzgün ve en azından kısmi olarak yerleştirilmesini garanti etmektedir. Bu örneğin şekiller 2 ve 4'te gösterilmektedir. Ek olarak, mevcut buluş için uygun bir inhalasyon cihazının bazı bileşenlerinin bir açıklık düzenlemesi, EP 2 724 741 A1 sayılı patent dokümanında açıklanmaktadır.

Burada gösterilmeyen yapılandırmalarında birinde, cihaz, 1 ila 5 L/dk aralığında seçilen bir sabit aktarıcı oranında aktarıcı kanalında bir gazın aktarımını sağlamak için uyarılan yanıl açığından aktarıcı kanalın yukarı kısmında bir aktarıcı kısımları içerebilmektedir.

Yukarıda değinildiği gibi, buluşun inhalasyon cihazı özellikle bir hastaya bir terapötik aerosolün taşınmasını yönelik faydalıdır. Tercihen, kullanımı ayrıca cihazın gaz giriş açıklığına bir düşük aktarıcı oranında beslenen bir gaz içermektedir. Cihazın bu tür kullanımı buluşun bir yönüne yöneliktir.

Buna ek olarak, şu adlımları içeren buluş bir hastaya nebülize edilmiş aerosolün taşınmasını yönelik bir yöntem sağlamaktadır (a) bu buluşa göre inhalasyon cihazının, veya kombinasyon veya kitin sağlanması (b) bir gaz kaynağının sağlanması ve (c) 1 ila 5 L/dk aralığında bir sabit aktarıcı oranında gaz giriş sıcağından aktarıcı kanalına gaz girecek şekilde inhalasyon cihazına gaz kaynağının bağlanması. Yöntemin tercih edilen ve/veya opsiyonel özellikleri, aşağıda ayrıca açıklanacağı gibi inhalasyon cihazının kendisinin veya inhalasyon kullanımıyla yönelik bir farmasötik bileşim ile söz konusu cihazın kombinasyonu veya kitinin tasarımı ve çalışması bakımından yukarıda açıklanan tercih edilen ve/veya opsiyonel özelliklerin tümünü kapsamaktadır.

Bir diğer yönde, buluş, buluşun inhalasyon cihazı ve 1 ila 5 L/dk aralığında sabit bir aktarıcı oranında bir gaz sağlayan bir gaz kaynağı içeren bir inhalasyon sistemi olarak ifade edilebilen bir tertibat sağlamaktadır, burada gaz kaynağı, gaz, gaz giriş açıklığından aktarıcı kanalına

girecek şekilde inhalasyon cihazına bağlanmaktadır

5 Gaz kaynağı ile sağlanan gaz oksijen, hava, oksijen ile zenginleştirilmiş hava, oksijen ve azotun bir karışımı ve helyum ve oksijenin bir karışımından seçilebilmektedir. İnhalasyon cihazının gaz kaynağına bağlanma amacı yönelik, gaz giriş açığı, yukarıda değinilen bir tüp teçhizatı olarak; örneğin bir paslanmaz çelik teçhizat gibi bir gaz tüpü gaz kaynağı ve inhalasyon cihazının bağlanması için kullanılabilecek şekilde şekillendirilebilmektedir.

10 Tekrar, inhalasyon cihazının kendisinin açılması bağlamında açıldığı gibi tercih edilen ve/veya opsiyonel özellikler, cihaz içeren tertibat veya inhalasyon sistemine bunu uygulamaktadır. Ve aynı şekilde inhalasyon cihazının kendisi olarak, tertibat, solunabilir kullanımı için bir farmasötik bileşime sahip bir kombinasyon veya kitle sağlanabilmektedir.

15 İnhalasyon cihazında başlangıç aerosolünün dağılımı için oksijenden oluşan veya oksijen ile zenginleştirilen bir gazın kullanılması alternatif olarak, pediatrik hastalar, solunum sisteminin ciddi bir hastalığından etkilenen hastalar, sakinleştirilmiş hastalar, uyuyan hastalar veya demans, COPD, şiddetli astım, kistik fibröz, amiyotrofik lateral skleroz, anizem veya kalp yetmezliği veya sedasyon ya da anestezi altında bir hastalar gibi kontrollü oral inhalasyonun mümkün olmadığı veya büyük oranda engellendiği yetişkin hastalar gibi belirli hastaların tedavisi için özellikle faydalıdır. Pediatrik hastalar bebekler, infantlar, yürümeye başlayan çocuklar, çocuklar ve okul çağındaki çocukları kapsamaktadır.

25 Özellikle, RSV (bronkiyolit ve bronkopnömoniyi kapsayan LRTI) ile bir alt solunum yolu enfeksiyonundan muzdarip pediatrik hastalar, inhalasyon tedavisi sırasında bir ilave hava ve/veya oksijen akımından faydalanabilmektedir. Buna ek olarak, buluş sahipleri, bir ilave gaz akımını (örneğin, 2 L/dk) aşağıda Örnek 1'de açıldığı gibi inhalasyon cihazı ile avantajlı bir şekilde aerosol birikimini azalttı ve gözlemlemiştir.

30 Buluşun bir diğer yönü, buluşa göre inhalasyon cihazı veya buluşa göre bir tertibat ve inhalasyon kullanımı için bir farmasötik bileşim içeren bir kombinasyon veya kit ile ilgilidir.

Kombinasyonda veya kitle, her iki bileşen, yani inhalasyon cihazı ve farmasötik bileşim bir kit olarak satılan ayrı üniteler şeklinde kombine edilebilmektedir. Bu, yukarıda değinilen tertibat ve farmasötik bileşimin bir kombinasyonu veya kitine aşağı yukarı uygulamaktadır

35

Bununla birlikte, burada kullanılan gibi, tipik olarak bir kit için durum olması rağmen bir kombinasyon, fiziksel olarak kombine edilen ve birlikte satılan iki belirtilen bileşen gerekli değildir, ancak diğer bileşeni spesifik olarak ifade eden yönergeler ile kombinasyonun bileşenlerinin birinin sağlanmasıyla yapılan bu kombinasyonlar kapsamaktadır. Buna ek olarak, buluşa göre bir kombinasyon, ilgili farmasötik bileşim içeren veya bununla doldurulan belirtilen inhalasyon cihazı veya tertibatı kapsamaktadır. Şüpheden kaçınmak için, bir farmasötik bileşimler ile doldurulan bir inhalasyon cihazı veya tertibatına bir referans, inhalasyon cihazının haznesinin en azından kısmi olarak bileşim ile doldurulduğu anlamına gelmektedir.

10

Burada kullanılan gibi bir farmasötik bileşim, en az bir aktif bileşik ve en az bir farmasötik olarak kabul edilebilir ekşiyan, sulandırıcı veya taşıyıcı içeren bir bileşimdir. Aktif bileşik, aktif ajan, aktif bileşen, biyoaktif bileşik, ilaç maddesi ve benzeri olarak ifade edilebilmektedir. Buluşun bağlamında, örneğin düzenleyici ajanslar tarafından verilen farmakopelerde ve klavuz dokümanlarında belirtildiği gibi, inhalasyon kullanımı için genel olarak kabul edilen gereklilikleri karşılayacak şekilde formüle edildiği ve imal edildiği anlamına gelen farmasötik bileşim, inhalasyon kullanıma yöneliktir. Örneğin, inhalasyon için bir farmasötik bileşim bu kullanım için kabul edilebilir olan sadece ekşiyanlar barındırmaktadır, göreceli olarak izotoniktir, göreceli olarak nötr pH (özellikle yaklaşık 4 ila yaklaşık 8 aralığında bir pH) göstermektedir ve sterildir.

20

Farmasötik bileşim, bir nebulizör çözeltisi formunda sağlanabilmektedir, bir cam şişe, ampul veya şişe veya örneğin bir inhalasyon tedavisi öncesinde inhalasyon cihazının haznesi içine boşaltılan önceden doldurulmuş tek kullanımlık kartuşlar formunda sunulabilmektedir.

25

Farmasötik bileşim antibiyotikler, antiviral ajanlar, bronkodilatörler, antikolinerjikler, kortikosteroidler, hipertonic tuzlu su, antikorlar, antikor fragmentleri ve immünoglobulin tek değişkenli alanlardan seçilen bir aktif ajan içerebilmektedir. Opsiyonel olarak, farmasötik bileşim, bu gruptan seçilen bir aktif maddeden daha fazlasını içerebilmektedir.

30

Bir spesifik yapılandırılmada, farmasötik bileşim, bir veya daha fazla immünoglobulin tek değişkenli alanları içeren veya bu alanlardan oluşan bir polipeptid içerebilmektedir.

35

“Tek değişkenli alan” ile değiştirilebilir bir şekilde kullanılan “immünoglobulin tek değişkenli alan” terimi, antijen bağlama bölgesinin bir tekli immünoglobulin alanı üzerinde mevcut

olduğu ve bunun tarafından oluşturulan molekülleri tanımlamaktadır. Bu, "konvansiyonel" immünooglobulinler veya bunların fragmentlerinden ayrı immünooglobulin tek değişkenli alanları ayarlamaktadır. Burada iki immünooglobulin alanı, özellikle iki değişken alan, bir antijen bağlama bölgesinin oluşması için etkileşmektedir. Tipik olarak, konvansiyonel immünooglobulinlerde, bir ağır zincirli değişken alan (V_H) ve bir hafif zincirli değişken alan (V_L) bir antijen bağlama bölgesinin oluşturulması için etkileşime geçmektedir. Bu durumda, V_H ve V_L 'nin bölgelerini (CDRleri) belirleyen tamamlayıcı antijen bağlama bölgesine katkı sağlayacaktır, yani toplam 6 CDR, antijen bağlama bölgesine dahil edilecektir.

10 Tam tersine bir immünooglobulin tek değişkenli alanın ba bölgesi bir tek V_H veya V_L alanı tarafından oluşturulmaktadır. Dolayısıyla, bir immünooglobulin tek değişken alanın antijen bağlama bölgesi en fazla üç CDR tarafından oluşturulmaktadır.

15 Terim "immünooglobulin tek değişkenli alan" ve "tek değişkenli alan" böylece bir antijen bağlama bölgesinin oluşması için en az iki değişkenli alanların etkileşimini gerektiren konvansiyonel immünooglobulin veya bunların fragmentleri içermemektedir. Bununla birlikte, bu terimler, antijen bağlama bölgesinin bir tek değişken alanı ile oluşturulduğu, konvansiyonel immünooglobulinlerin fragmentlerini içermemektedir.

20 Bir immünooglobulin tek değişkenli alanın amino asit sekansı ve yapısı - burada ayrıntılandırılmadan - teknikte ifade edilen dört iskeletten veya "FR'ler"den oluştuğu ve burada sırasıyla "İskelet bölgesi 1" veya "FR1" olarak; "İskelet bölgesi 2" veya "FR2" olarak; "İskelet bölgesi 3" veya "FR3" olarak; ve "İskelet bölgesi 4" veya "FR4" olarak oluştuğu düşünülebilmektedir; burada iskelet bölgeleri sırasıyla "Tamamlayıcı Belirleme Bölgesi 1" veya "CDR1" olarak; "Tamamlayıcı Belirleme Bölgesi 2" olarak veya "CDR2"; ve "Tamamlayıcı Belirleme Bölgesi 3" veya "CDR3" olarak teknikte ifade edilen üç tamamlayıcı belirleme bölgesi veya "CDRler" tarafından engellenmektedir. Bu tür tek değişkenli alanlar, bunlar bir immünooglobulin kütlesini içerecek veya uygun koşullar altında bir immünooglobulin kütlesi oluşturabilecek şekilde en çok tercih edilmektedir. Bunun gibi, tek 30 değişkenli alan örneğinin bir hafif zincirli değişken alan sekansı (örneğin, bir V_L -sekansı) veya bir ağır zincirli değişken alan sekansı (örneğin, bir V_H -sekansı veya V_{HH} sekansı) bir tek antijen bağlama ünitesini oluşturabildiği sürece içermektedir (yani, tek antijen bağlama alanının bir fonksiyonel antijen bağlama bölgesi oluşturmak için diğer değişken alan ile etkileşmesine gerek olmayacağı şekilde esasen tek değişkenli alandan oluşan bir fonksiyonel 35 antijen bağlama ünitesi, bir fonksiyonel antijen bağlama alanı oluşturmak için - örneğinin bir

V_H/V_L etkileşimi aracılığıyla - diğer değişken alan ile etkileşmesine gerek olmadan örneğin konvansiyonel antikolar ve scFv fragmentlerinde bulunan örneğin değişken alanlara yönelik durum olarak).

- 5 Buluşun bir yapılandırılmasında, immünoglobulin tek değişkenli alanlar zincirli değişken alan sekansları (örneğin, bir V_L -sekans) veya zincirli değişken alan sekansları (örneğin, bir V_H -sekans) daha spesifik olarak immünoglobulin tek değişkenli alanlar, bir konvansiyonel dört zincirli antikordan elde edilen zincirli değişken alan sekansları veya bir zincirli antikordan elde edilen zincirli değişken alan sekansları olabilmektedir.

10

Örneğin, tek değişkenli alan veya immünoglobulin tek değişkenli alan bir (tekli) alan antikoru, bir "dAB" veya dAb veya Nanokor (bir V_{HH} 'yi kapsamaktadır ancak bununla sınırlanmamaktadır); diğer tek değişkenli alanlar veya bunların herhangi birinin herhangi uygun fragmenti olabilmektedir.

15

(Tek) alan antikoların bir genel açıklaması için, referans burada atılan bulunulan önceki tekniğe ve ayrıca EP 0368684 A1 sayılı patent dokümanına yapılmaktadır. Terim "dAb'ler" için, referans örneğin Ward ve ark.'ların 1989 (Nature 341: 544-546), Holt ve ark.'ların 2003 (Trends Biotechnol. 21: 484-490); ve ayrıca örneğin WO 2004/068820 A2, WO 2006/030220 A1, WO 2006/003388 A2, WO 2006/059108 A2, WO 2007/049017 A2, WO 2007/085815 A2 sayılı patent dokümanlarına yapılmaktadır. Memeli kökenli olmadıklarından dolayı mevcut buluş bağlamında daha az tercih edilmesine rağmen, tek değişkenli alanlar köpekbalığı belirli türlerinden türetilmektedir (örneğin, söz konusu "IgNAR alanları" bakınız) örneğin WO 2005/18629 A1 sayılı patent dokümanı.

25

Özellikle, immünoglobulin tek değişkenli alan, bir Nanokor® (burada tanımlandığı gibi) veya bunun uygun bir fragmenti olabilmektedir. (Not: *Nanokor®*, *Nanobodies®* ve *Nanoclone®* Ablynx N.V.'nin tescilli markalarıdır). V_{HH} 'lerin ve Nanokorların diğer bir açıklaması için, referans, Muyldermans 2001 (Reviews in Molecular Biotechnology 74: 277-302) araştırma

30

yayınları, WO 2008/101985 A2 ve WO 2008/142164 A2 sayılı patent dokümanlarına yapılmaktadır. Bu referanslarda açıklandığı gibi, Nanokorlar (özellikle V_{HH} sekansları ve özellikle insanlaştırılmış V_{HH} sekansları) özellikle bir veya daha fazla iskelet sekanslarında bir veya daha fazla "Hallmark kalıplar" varlığı ile karakterize edilebilmektedir. Nanokorlar ve bunların preparasyonlarının yaşam ömrünün artırılması için Nanokorların insanlaştırılması

35

ve/veya geliştirilmesini ve ayrıca diğer modifikasyonları parçaları ve/veya fragmentleri,

türevleri ve/veya "Nanokor füzyonları" çok değerlikli yapılar (bağlayıcı sekansları bazı sınırlanmış olmayan örneklerini kapsayan) ve farklı modifikasyonları kapsayan Nanokorları bir diğer açıklaması örneğin WO 2008/101985 A2 ve WO 2008/142164 A2 sayılı patent dokümanlarında bulunabilmektedir.

5

Dolayısıyla, mevcut buluş anlamında, terim "immünoglobulin tek değişkenli alan" veya "tek değişkenli alan", bir insan olmayan kaynaktan türetilen, tercihen bir devegil, tercihen bir devegil ağzı zincirli antikordan türetilen polipeptidleri içermektedir. Bunlar, daha önceden açıkladığı gibi insanlaştırılabilmektedir. Buna ek olarak, terim, Davies ve Riechmann 1994 (FEBS 339: 285-290), 1995 (Biotechnol. 13: 475-479), 1996 (Prot. Eng. 9: 531-537) ve Riechmann ve Muyldermans 1999 (J. Immunol. Methods 231: 25-38) yayınlarında açıkladığı gibi "develeştirilmiş" örneğin fare veya insan gibi deve olmayan kaynaklardan elde edilen polipeptidleri içermektedir.

10

15

Yeniden, bu tür Nanokorlar, herhangi uygun bir şekilde ve uygun bir kaynaktan elde edilebilmektedir ve örneğin, teknikte uzman kişi tarafından iyi bilinen immünoglobulin sekansları veya öncekilerin herhangi birinin uygun kombinasyonunun tasarlanması için çıkarılan primerler ve benzer teknikler kullanılarak farklı immünoglobulin sekansları PCR düzeneğinden elde edilen afinite olgunlaşması (örneğin, V_{HH} sekansları gibi sentetik, rasgele veya doğal olarak meydana gelen immünoglobulin sekanslarından başlanarak), CDR greftleme, kaplama, kombine fragmentler gibi teknikler tarafından elde edilmiş olan, sadece bunlarla sınırlanmamak kaydıyla kısmi olarak veya tamamen "insanlaştırılmış" (V_{HH}), "develeştirilmiş" immünoglobulin sekansları (ve özellikle develeştirilmiş V_H) ve ayrıca Nanokorlar ve/veya V_{HH} 'yi kapsayan doğal olarak meydana gelen V_{HH} sekansları (yani Kamelidin uygun türlerinden) veya sentetik ve/veya yarı-sentetik amino asit sekansları olabilmektedir.

20

25

30

Bir spesifik yapılandırılmada, farmasötik bileşimin gücü, bir pediyatrik hasta için uyarlanmaktadır

Özel bir yapılandırılmada, farmasötik bileşim bir anti-RSV ajanı içermektedir. Burada kullanılan gibi, bir anti-RSV ajanı, insan solunum sinsitiyal virüsü (RSV) ile bir enfeksiyonu tedavi edebilen veya yönetebilen bir aktif ajandır. Anti-RSV ajanı, bir küçük moleküler antiviral bileşik veya bir antikor veya bir antikor fragmenti gibi biyolojik madde olabilmektedir. Buluşa göre kullanılabilen bir antikorun bir örneği, RSV yüzey füzyon

35

proteinine karşı yönlendirilen bir monoklonal antikor olan palivizumabdır.

5 Bir spesifik yapılandırılmada, anti-RSV ajanı örneğin bir veya daha fazla anti-RSV immünoglobulin tek değişkenli alanlar içeren veya esasen bu alanlardan oluşan bir polipeptid olabilmektedir. Bu tür ajan içeren bir farmasötik bileşimin bebekler, infantlar ve hatta yürümeye başlayan çocukları kapsayan pediatrik hastalara etkili bir şekilde taşınabildiği buluş sahipleri tarafından bulunmuştur. Bu polipeptidlerin bir bilinen inhalasyon cihazı kullanılarak bu tür hastalara etkili bir şekilde taşınmasından önce asla olmadığına inanılmaktadır.

10

Bir spesifik yapılandırılmada, özellikle kullanılan anti-RSV ajanı bir veya daha fazla anti-RSV immünoglobulin tek değişkenli alanlar içeren veya esasen bu alanlardan oluşan bir polipeptid olabilmektedir, burada anti-RSV immünoglobulin tek değişkenli alan SEKANS KİMLİK NUMARASI: 46'ye ait amino asit sekansına sahip bir CDR1, SEKANS KİMLİK NUMARASI: 49-15 50'den birine ait amino asit sekansına sahip bir CDR2 ve SEKANS KİMLİK NUMARASI: 61'e ait amino asit sekansına sahip bir CDR3'ü içermektedir (bkz ayrıca Tablo A-1).

20

Bir tercih edilen yapılandırılmada, anti-RSV immünoglobulin tek değişkenli alan, SEKANS KİMLİK NUMARASI: 1-34'e ait amino asit sekansından birinden seçilmektedir (Tablo A-2).

25

Tercih edilen bir yapılandırılmada, polipeptidler, yukarıda açıklanmış gibi, tek değişkenli alanlar formunda üç veya daha fazla antijen bağlama ünitesi içeren yapıları kapsamaktadır. Örneğin, hRSV'yi bağlayan (ayrıca burada "anti-hRSV immünoglobulin tek değişkenli alan(lar)" olarak ifade edilen üç veya daha fazla immünoglobulin tek değişkenli alan, bir üç değerlikli veya çok değerlikli yağıştırmak için bağlanabilmektedir. Tercihen, buluşun polipeptidi, üç anti-hRSV immünoglobulin tek değişkenli alandan oluşmaktadır.

30

Yukarıda açıklanan polipeptidlerde, anti-hRSV immünoglobulin tek değişkenli alanlar, doğrudan birbirine ve/veya bir veya daha fazla uygun bağlayıcı ve/veya ara parça vasıtasıyla bağlanabilmektedir. Çok değerlikli polipeptidlerde kullanılanı yönelik uygun ara parçalar veya bağlayıcılar, teknikte uzman kişi için açık olacak ve genel olarak amino asit sekansları bağlanması için teknikte kullanılan herhangi bir bağlayıcı veya ara parça olabilmektedir. Tercihen, söz konusu bağlayıcı veya ara parça, farmasötik kullanımı için hedeflenen proteinler veya polipeptidlerin oluşturulmasına yönelik uygundur.

35

Bazı özellikle tercih edilen ara parçalar antikör fragmentleri ve antikör alanları bağlamak için teknikte kullanılan ara parçalar ve bağlayıcıları kapsamaktadır. Bunlar yukarıda değinilen genel önceki teknikte değinilen bağlayıcıları ve ayrıca örneğin diakorlar veya ScFv fragmentlerinin oluşturulması için teknikte kullanılan bağlayıcıları kapsamaktadır (bu bağlamda, ayrıca diakorlarda ve ScFv fragmentlerinde, kullanılan bağlayıcı sekansının bir uzunluğa, esneklik derecesine ve tam antijen-bağlama bölgesini oluşturmak için birlikte geçici V_H ve V_L alanları olarak sağlayan diğer özelliklere sahip olması gerektiği, her immünoglobulin tek değişkenli alanın kendisinin bir tam antijen-bağlama bölgesi oluşturmasından dolayı, buluşun polipeptidinde kullanılan bağlayıcının uzunluğu veya esnekliği üzerinde hiçbir özel sınırlanma yoktur).

Örneğin, bir bağlayıcı uygun bir amino asit sekansı ve özellikle 1 ve 50 arasında amino asit sekansı tercihen 1 ve 30 arasında, örneğin 1 ve 20 arasında veya 1 ve 10 amino asit kalıtımı gibi amino asit sekansları olabilmektedir. Yaygın bir şekilde kullanılan peptit bağlayıcıları bir, iki, üç, dört, beş, altı veya daha fazla tekrarda örneğin (Gly)₄-Ser tekrarları veya örneğin WO 99/42077 A2 sayılı patent dokümanında açıklanmış gibi (örneğin (gly₄ser)₃ veya (gly₃ser₂)₃ gibi (gly_xser_y)_z türünü veya ağzincirli antikörler veya benzer sekansları (WO 94/04678 A1 sayılı patent dokümanında açıklanmış gibi) doğal olarak oluşturan dönen bölgeler olarak dönen-benzeri bölgeleri içermektedir. Bazı diğer özellikle tercih edilen bağlayıcıları Tablo A-4'te değinilen bağlayıcıları gibi polialaninlerdir (AAA gibi).

Bir diğer tercih edilen yapılandırılarda, anti-RSV ajanı örneğin SEKANS KİMLİK NUMARASI: 71'e ait amino asit sekansı gibi SEKANS KİMLİK NUMARASI: 65-85'e ait amino asit sekansının birinden seçilen bir polipeptiddir (Tablo A-3).

Tercih edilen yapılandırmaların birinde, farmasötik bileşim, yaklaşık 10 ila 100 mg/mL, 50 mg/mL veya daha fazlası gibi bir konsantrasyonda anti-RSV polipeptidi ve/veya yaklaşık 0.15 mL ila yaklaşık 0.40 mL hacminde bir ajan dozu içermektedir.

Tercihen, kombinasyon veya kit, özellikle 2 yaşından büyük olmayan veya 3 yaşından büyük olmayan bir pediyatrik hasta durumunda, yaklaşık 1 ila 2 mg/kg vücut ağırlığının günlük dozları kullanılarak örneğin SEKANS KİMLİK NUMARASI: 65-85'e ait biri gibi bu anti-RSV immünoglobulin tek değişkenli alanları bir veya daha fazlasına bağlanarak bu tür aktif ajanın uygulanması için yönergeler içermektedir.

Bu bileşikler ile pediyatrik popülasyonlar için buluş sahiplerinin daha önceki modelleme çalışmalarında doz belirlemesinin çoğunlukla gelişen çocuk akciğeri ve yetişkin akciğeri arasında pulmoner taşıma, dağılım ve ilaç emilim farklılıklarıyla yönlendirildiğini açıklamaktadır RSV enfekte olmuş çocuklarda sistemik ve ayrıca lokal farmakokinetiği için birincil tahrik parametresi, alveolar emilim boşluğunda ilaç miktarı olarak görüldü.

Yukarıda açıklanan polipeptidler ve özellikle SEKANS KİMLİK NUMARASI: 65-85'e ait amino asit sekanslarından birinden seçilen polipeptidler, 5×10^{-10} M veya daha az (immünotahlil ile ölçüldüğü gibi) K_D 'ye sahip bir hRSV'nin F-proteinine bağlanmaktadır ve 90 ng/mL veya daha az IC90'a sahip hRSV'yi nötr hale getirmektedir (mikro-nötrleştirme tahlilinde ölçüldüğü gibi). RSV aktivitesinin bir klinik olarak anlamlı azalması 9 µg/mL hedef konsantrasyonunda elde edilmektedir.

Bu 9 µg/mL konsantrasyona günlük 0.020 ila 0.040 mg/kg, tercihen günlük 0.020 ila 0.035 mg/kg, yani örneğin günlük 0.024 mg/kg birikmiş doz kullanılarak alveolar boşlukta ulaşabilmektedir. Bu amaç için, polipeptid, günlük 1.00 ila 2.00 mg/kg, tercihen günlük 1.00 ila 1.75 mg/kg, örneğin günlük 1.20 mg/kg nominal dozunda inhalasyon ile bir çocuk tarafından uygulanabilmektedir.

Bu tahmin, polipeptidin, örneğin SEKANS KİMLİK NUMARASI: 71, buluşa göre bir inhalasyon cihazı daha spesifik olarak 2 L/dk ilave hava veya oksijenin sabit akım oranıyla titreşimli gözcük nebulizörü ile uygulandığı Sophia Anatomik İnfant Burun Boğaz (SAINT) modeli ile gerçekleştirilen aerosol birikim çalışmalarına dayanmaktadır (bkz Örnek 1). Sonuçlar, nebulizörün haznesi içine doldurulan toplam dozdan ortalama olarak %20'nin solunması beklendiğini göstermiştir.

Opsiyonel olarak, bir anti-RSV ajanı içeren inhalasyon cihazı kullanımı için farmasötik bileşim ile inhalasyon cihazından veya tertibatından kombinasyonu veya kiti bir bronkodilatör içermektedir. Bronkodilatör, anti-RSV ajanı barındıran farmasötik bileşim içine dahil edilebilmektedir. Alternatif olarak, bu, anti-RSV ajanı içeren bileşimden ayrı olarak veya bu bileşim ile birlikte inhalasyon cihazından haznesi içine doldurulabilen bir ayrı farmasötik bileşimde sağlanabilmektedir.

Kısa etkili ve uzun etkili beta2-mimetikleri kapsayan iki ana bronkodilatör sınıfı ve antikolinerjikler bulunmaktadır.

Bir yapılandırılmada, bronkodilatör, beta2-mimetiklerinin sınıfına aittir. Opsiyonel olarak, beta2-mimetik, bir uzun etkili beta2-mimetik ve özellikle formoterol, salmeterol ve/veya bunların tuzu ve/veya karışımlarından seçilen bir bronkodilatördür.

5

Alternatif olarak, bronkodilatör, salbutamol, terbütalin, pirbuterol, fenoterol, tülobüterol, levosabutamol ve bunların tuzları ve karışımlarından seçilen bir bronkodilatör gibi bir kısa etkili beta2-mimetik madde olabilmektedir. Bir spesifik yapılandırılmada, bronkodilatör salbutamoldür ve 200 mikrogram dozunda uygulanmaktadır.

10

Bir diğer alternatif yapılandırılmada, bronkodilatör, tiotropiyum, oksitropiyum, ipratropiyum bromür ve bunların karışımlarından seçilen bir bronkodilatör gibi antikolinergiklerin sınıfına ait olabilmektedir.

15

Sınıflandırılmadan, buluşun ürünlerinde kullanılmaya yönelik ilave bronkodilatörler albuterol, bitolterol, efedrin, epinefrin, izoetarin, izoproterenol, metaproterenol, pirbuterol, rasepinefrin, ritodrin, terbütalin, levosabütamol, levabüterol, klenbüterol, amfetamin, metamfetamin, kokain, teofilin, kafein, teobromin, tetrahidrokanabinol (THC) ve metilendioksiprovaleronu (MDPV) kapsamaktadır.

20

Yukarıda değinildiği gibi buluşa göre inhalasyon cihazı veya yukarıda açıklandığı gibi bir gaz kaynağına sahip bu inhalasyon cihazının tertibatı veya inhalasyona yönelik kullanım için bir farmasötik bileşime sahip ilgili kitler veya kombinasyonlar, solunum sistemini etkileyen bir hastalıktan muzdarip bir hastanın tedavisinde kullanılmaya yönelik kullanılabilmektedir.

25

Hastalık, Solunum Sinsitiyal Virüs (RSV) enfeksiyonu ve daha spesifik olarak bir RSV alt solunum yolu enfeksiyonu gibi solunum enfeksiyonu (solunum yolunun bir enfeksiyonu) olabilmektedir.

30

Solunum hastalığından muzdarip hasta, bir yürümeye başlayan çocuk, bir infant, bir bebek veya bir okul çağındaki çocuk gibi bir pediyatrik hasta olabilmektedir. Bir yapılandırılmada, hasta 24 aydan daha küçük bir çocuk olabilmektedir; bir yapılandırılmada, hasta 36 aydan daha küçük bir çocuk, daha spesifik olarak 1 ay ila 24 aydan daha küçük bir çocuk, 1 ay ila 36 aydan daha küçük, 5 ay ila 24 aydan daha küçük veya 5 ay ila 36 aydan daha küçük bir çocuk olabilmektedir. Özel bir yapılandırılmada, çocuk, RSV alt solunum yolu enfeksiyonu için

35

hastaneye yatırılmaktadır

Alternatif olarak, hasta, örneğin demans, diğer mental bozulmalar, COPD, şiddetli astım, kistik fibröz, amiyotrofik lateral skleroz, anfizem veya kalp yetmezliği veya sedasyon ya da anestezi altında bir hasta gibi kontrollü oral inhalasyonun mümkün olmadığı veya büyük oranda engellendiği, bir yetişkin hasta olabilmektedir.

Diğer bir yönde, buluş, RSV enfeksiyonundan muzdarip bir bebek, infant veya yürümeye başlayan çocuğa bir küçük çocuğa bir nebülize aerosolün taşıma yöntemi ile ilgili olup, şu adınları içermektedir (a) bu buluşa göre inhalasyon cihazının sağlanması (b) bir gaz kaynağının sağlanması (c) 1 ila 5 L/dk aralığında bir sabit akım oranında, özellikle 2 L/dk'da gaz giriş açığı aracılığıyla gaz akım kanalına girecek şekilde gaz kaynağının inhalasyon cihazına bağlanması ve (d) SEKANS KİMLİK NUMARASI: 65-85'e ait amino asit sekanslarından birinden seçilen en az bir anti-RSV ajanını içeren bir nebülizör çözeltisinin sağlanması

Örnek 1 - Buluşa göre inhalasyon sistemi kullanılarak bir anti-RSV Nanokor maddesi için birikim çalışması

SEKANS KİMLİK NUMARASI: 71 (Tablo A-3), solunan ilaç miktarı üzerine hava tedariği ile ve hava tedariki olmadan simüle edilen inhalasyon ve aerosol uygulamasının etkisini değerlendiren bir deneyde kullanılmaktadır

Solunan dozun belirlenmesi, stereolitografik teknikler kullanılarak inşa edilen ve küçük çocuklarda aerosol birikimi için kullanılan 9 aylık bir çocuğun üst hava yollarının anatomik olarak doğru temsil edilmesi olan Sophia Anatomik İnfant Burun Boğaz (SAINT) modeli ile gerçekleştirildi (bkz örneğin Janssens ve ark.; J Aerosol Med. 2001 Winter;14(4):433-41.).

DeneySEL kurulum, hazneye (103) sahip inhalasyon cihazı (100), gaz giriş açığı (104), akım kanalına veya karışımına kanalına (110) ve ek yönlü soluk verme valfi veya iki yönlü inhalasyon cihazı soluk verme valfine (109) sahip yüz maskesini (105) gösteren, şekil 8'de temsil edilmektedir. Şekil 8, SAINT modelin (200) yüz/boğaz bölümü (201), SAINT modelinin nazal bölümü (202) ve alt solunum yolunu gösteren bir cam fiber filtre tertibatı (300) ile sıkı bir temas halinde olan hasta temas yüzeyini (108) göstermektedir. Cam fiber filtre tertibatı (300), sırayla bir bilgisayara bağlanan ve bir bilgisayar tarafından kontrol edilen bir nefes

simülatorüne bağlanmaktadır her ikisi de şekil 8'de gösterilmemektedir.

Nebülizör, model burnu ve ağız kapsayan eklenmiş yüz maskesi vasıtasıyla SAINT modeline bağlandı SAINT modelinin (hava veya aerosol akışı yönünde) ötesinde, alt solunum yolunu gösteren bir cam fiber filtre bağlandı Aerosol solunum oranı, tidal hacim ve inhalasyon/soluk verme oranı gibi tipik nefes alma parametrelerini taklit etmek için bir nefes simülatorü (ASL 5000, IngMar Medical, ABD) kullanılarak ürünün nebülize edilmesi ve simüle edilen uygulama sırasında toplandı

10 Farklı nefes alma parametre protokolleri kullanılabilmektedir; örneğin, infantlar için yaygın olarak bir inhalasyon/soluk verme oranı 1:3, ve 45 mL tidal hacim ve 5 aylık infantın sıkıntısız nefes modelini temsil eden dakika başına 40 nefes solunum oranı (bkz, örneğin Totapally ve ark.; Critical Care 2002, 6:160-165).

15 İnhalasyon cihazının haznesi, bir 1-mL şırınga kullanılarak SEKANS KİMLİK NUMARASI: 71'in 400 µL'si ile dolduruldu (yani doldurma dozu). İnhalasyon cihazı doldurma dozunu belirlemek için doldurma öncesinde ve sonrasında tartıldı Daha sonra kesintisiz nebülasyon, üç farklı hava tedarik ayarında başlatıldı

- 20 1) ilave hava tedariki yok; gaz giriş açığı kapatıldı
- 2) ilave hava tedariki yok; gaz giriş açığı engellenmektedir,
- 3) gaz giriş açığı vasıtasıyla 2 L/dk'da ilave hava tedariki.

Nebülizasyon süreleri, cihaz otomatik kapanana kadar kaydedildi. Nebülize edilmesinden sonra, cihaz bileşenleri (yani hazne, karıştırma kanalı yüz maskesi) ve SAINT modeli bölmeleri (yani nazofarinjeal hava yolu ve yüz/oral kavite) ve alt solunum yolu cam fiber filtre, numunelerin toplanması için ve SEKANS KİMLİK NUMARASI: 71'de biriken herhangi birinin ölçümü için uygun çözücünün (burada distile edilmiş su) bir tanınmış hacmi ile çalkalandı Numuneler, kalibrasyon eğrileri kullanılarak iletkenlik metre vasıtasıyla konsantrasyon için analiz edildi (toplanan numunelerde sulandırılan SEKANS KİMLİK NUMARASI: 71 konsantrasyonlarından dolayı SEKANS KİMLİK NUMARASI:71 formülasyonda mevcut sodyum klorür ve fosfat tuzlarının iletkenliğinin ölçülmesine yönelik daha hassas idi).

Kaydedilen biriktirilen veriler (bkz aşağıda Tablo 1), örneğin yayılan doz, taşınan doz, solunan doz, akciğer dozu, kalın dozunun (tümü doldurma dozunun miligram ve/veya yüzdesi

cinsinden) belirlenmesi veya hesaplanması için kullanılır.

5 Doldurma dozu, soluk verme fazlarında nebülize edilen miktarlar, örneğin ortam havası için hiçbir kayıp olmadan veya cihaz içindeki kayıplar ile teoride nebülize edilebilecek ve inhalasyon için sağlanacak ilaç miktarıdır.

10 Soluk verilen doz, yayılan veya ortamda kaybolan ilaç miktarıdır. yüz maskesi olmadan (yani çoğunlukla aerosol üreticilerde ve akciğer kanalında veya karışım kanalında), yüz maskesinde, SAINT modeli bileşenlerinde (hem nazal hem yüz/boğaz) ve cam fiber filtrede cihaz içinde toplam doz farkı biriken kümülatif ilaç miktarları olarak hesaplanmaktadır.

15 Yayılan doz, taşınan doza ek olarak soluk verilen dozun toplamı olarak hesaplanan karışım kanalında aşağıdaki şekilde cihaz ile yayılan ilaç miktarıdır. Yayılan doz ayrıca, nebülizör ve bunun karışım kanalında (ancak yüz maskesi değil) içinde biriken ilaç miktarını toplam dozdan çıkarılması gibi anlaşılabilir.

20 Taşınan doz, yüz maskesinde, SAINT modeli bileşenlerinden (hem nazal hem de yüz/boğaz) ve cam fiber filtre (filtre "akciğer dozu" olarak da ifade edilmektedir) biriktirilen ilacın kümülatif miktarlarından hesaplanan inhalasyon için mevcut ilaç miktarıdır.

Solunan doz, aslında solunan ilaç miktarı yani nazal SAINT model bileşeninde ve cam fiber filtresinde biriken ilacın kümülatif miktarlarıdır.

25 Akciğer dozu, düşük solunum yolu sunan cam fiber filtrede biriken ilaç miktarıdır.

Tablo 1 açıklanan deneyde ölçüldüğü üzere ilaç dağılımının yanı sıra doldurma dozunun yüzdesinde bazı hesaplanan dozları göstermektedir:

İlave hava tedariki ayarı	Neb. Zamanı [sn]	Doldurma dozunun yüzdesi [%]							
		Ölçülen birikimler					Hesaplanan		
		maske olmadan cihaz	yüz maskesi	SAINT (yüz, boğaz)	SAINT (nazal)	cam fiber filtre (=akciğer dozu)	İçine çekilen doz	Taşınan doz	Soluk verilen doz / kayıplar
1 (hava yok)	100	54.6	8.1	0.9	3.6	5.2	8.8	17.8	27.6
2 (engellenen)	133	86.2	5.3	0.8	0.5	2.3	2.9	8.9	4.9

3 (2 L/dk)	130	20.7	4.6	1.8	4.6	8.6	13.1	19.5	59.8
------------	-----	------	-----	-----	-----	-----	------	------	------

Bu veriler, solunan doz ve cam fiber filtrede / alt solunum yolunda ("akciğer" dozu) biriken dozun hava tedariği mevcut olduğunda daha yüksek olduğu göstermektedir. Ayrıcđ, cihaz bileşenlerinde biriken doz, ilave hava tedariği ile önemli oranda azaltılmaktadır.

5

Tablolar

Tablo A-1: Anti-hRSV immunoglobulin tekli değişken alanlarındaki amino asit sekanslar (FR ve CDR sekansları belirtilmiştir)

Nano-kor	SEKANS KİMLİĞİ	FR1	SEKANS KİMLİĞİ	CDR 1	SEKANS KİMLİĞİ	FR2	SEKANS KİMLİĞİ	CDR 2	SEKANS KİMLİĞİ	FR3	SEKANS KİMLİĞİ	CDR 3	SEKANS KİMLİĞİ	FR4	SEKANS KİMLİĞİ
NC41	1	EVQLVESGGGLVQAGG SLSISCAASGGSL	35	NYV-LG	46	WFRQAPG KREFVA	47	AINWRGDI TI GPPNVEG	49	RFTISRDNK NTGYLQ MNSLAPDDT AVYYCGA	51	GTPLNPGAYI YDWSYDY	61	WGRGTQVT VSS	62
NC41 E1D	2	DVQLVESGGGLVQAGG SLSISCAASGGSL	36	NYV-LG	46	WFRQAPG KREFVA	47	AINWRGDI TI GPPNVEG	49	RFTISRDNK NTGYLQ MNSLAPDDT AVYYCGA	51	GTPLNPGAYI YDWSYDY	61	WGRGTQVT VSS	62
NC41v0 1	3	EVQLLESGGGLVQP GG SLRISCAASGGSL	37	NYV-LG	46	WFRQAPG KREFVA	48	AINWRGDI TI GPPNVEG	49	RFTISRDNK NTLYLQ MNSLAPEDTA VYYCGA	52	GTPLNPGAYI YDWSYDY	61	WGQGTLV T VSS	63
NC41v0 2	4	EVQLLESGGGLVQP GG SLRISCAASGGSL	38	NYV-LG	46	WFRQAPG KREFVA	48	AINWRGDI TI GPPNVEG	49	RFTISRDNK NTLYLQ MNSLAPEDTA VYYCGA	53	GTPLNPGAYI YDWSYDY	61	WGQGTLV T VSS	63
NC41v0 3	5	EVQLLESGGGLVQP GG SLRISCAASGGSL	38	NYV-LG	46	WFRQAPG KREFVA	48	AINWRGDI TI GPPNVEG	49	RFTISRDNK NTLYLQ MNSLRPEDTA VYYCGA	54	GTPLNPGAYI YDWSYDY	61	WGQGTLV T VSS	63
NC41v0 3E1D	6	DVQLLESGGGLVQP GG SLRISCAASGGSL	39	NYV-LG	46	WFRQAPG KREFVA	48	AINWRGDI TI GPPNVEG	49	RFTISRDNK NTLYLQ MNSLRPEDTA VYYCGA	54	GTPLNPGAYI YDWSYDY	61	WGQGTLV T VSS	63
NC41v0 4	7	EVQLLESGGGLVQP GG SLSISCAASGGSL	40	NYV-LG	46	WFRQAPG KREFVA	48	AINWRGDI TI GPPNVEG	49	RFTISRDNK NTLYLQ MNSLRPDDT AVYYCGA	55	GTPLNPGAYI YDWSYDY	61	WGQGTLV T VSS	63

NC41v0 5	8	EVQLES GGGLVQP GG SLSISCAASGG SLS	40	NYV- LG	46	WFRQA PG K GREF VA	48	AINWRGDI TI GPPNVEG	49	RFTISRDN SK NTLYLQ MNSLAPEDTA VYYCGA	53	GTPLNPGA YI YDWSYDY	61	WGQGT LV T VSS	63
NC41v0 6	9	EVQLES GGGLVQP GG SLRLS CAASGG SLS	37	NYV- LG	46	WFRQA PG K GREF VA	48	AINWRDDI TI GPPNVEG	50	RFTISRDN AK NTLYLQ MNSLRPEDTA VYYCGA	56	GTPLNPGA YI YDWSYDY	61	WGQGT LV T VSS	63
NC41v0 6E1D	10	DVQLES GGGLVQP GG SLRLS CAASGG SLS	41	NYV- LG	46	WFRQA PG K GREF VA	48	AINWRDDI TI GPPNVEG	50	RFTISRDN AK NTLYLQ MNSLRPEDTA VYYCGA	56	GTPLNPGA YI YDWSYDY	61	WGQGT LV T VSS	63
NC41v0 7	11	EVQLES GGGLVQP GG SLSISCAASGG SLS	40	NYV- LG	46	WFRQA PG K GREF VA	48	AINWRGDI TI GPPNVEG	49	RFTISRDN AK NTLYLQ MNSLAPDDT AVYYCGA	57	GTPLNPGA YI YDWSYDY	61	WGQGT LV T VSS	63
NC41v0 8	12	EVQLES GGGLVQP GG SLSISCAASGG SLS	40	NYV- LG	46	WFRQA PG K GREF VA	48	AINWRGDI TI GPPNVEG	49	RFTISRDN AK NTLYLQ MNSLRPEDTA VYYCGA	56	GTPLNPGA YI YDWSYDY	61	WGQGT LV T VSS	63
NC41v0 9	13	EVQLES GGGLVQP GG SLSISCAASGG SLS	40	NYV- LG	46	WFRQA PG K GREF VA	48	AINWRGDI TI GPPNVEG	49	RFTISRDN SK NTLYLQ MNSLRPDDT AVYYCGA	55	GTPLNPGA YI YDWSYDY	61	WGQGT LV T VSS	63
NC41v1 0	14	EVQLES GGGLVQP GG SLSISCAASGG SLS	40	NYV- LG	46	WFRQA PG K GREF VA	48	AINWRGDI TI GPPNVEG	49	RFTISRDN AK NTGYLQ MNSLAPDDT AVYYCGA	51	GTPLNPGA YI YDWSYDY	61	WGQGT LV T VSS	63
NC41v1 1	15	EVQLES GGGLVQA GG SLSISCAASGG SLS	42	NYV- LG	46	WFRQA PG K GREF VA	48	AINWRGDI TI GPPNVEG	49	RFTISRDN AK NTGYLQ MNSLAPDDTA VYYCGA	51	GTPLNPGA YI YDWSYDY	61	WGQGT LV T VSS	63
NC41v1 2	16	EVQLES GGGLVQP GG SLSISCAASGG SLS	40	NYV- LG	46	WFRQA PG KERE FV A	47	AINWRGDI TI GPPNVEG	49	RFTISRDN AK NTGYLQ MNSLAPDDTA VYYCGA	51	GTPLNPGA YI YDWSYDY	61	WGQGT LV T VSS	63

NC41v1 3	17	EVQLLESGGGLVQP GG SLRLSCAASGGSL	37	NYV- LG	46	WFRQA PG KREF VA	48	AINWRGDI TI GPPNVEG	49	RFTISRDNK NTGYLQ MNSLAPEDTA VYYCGA	58	GTPLNPGA YI YDWSYDY	61	WGQGTLV T VSS	63
NC41v1 4	18	EVQLLESGGGLVQP GG SLRLSCAASGGSL	37	NYV- LG	46	WFRQA PG KREF VA	48	AINWRGDI TI GPPNVEG	49	RFTISRDNK NTLYLQ MNSLAPEDTA VYYCGA	53	GTPLNPGA YI YDWSYDY	61	WGQGTLV T VSS	63
NC41v1 5	19	EVQLLESGGGLVQA GG SLRLSCAASGGSL	43	NYV- LG	46	WFRQA PG KREF VA	48	AINWRGDI TI GPPNVEG	49	RFTISRDNK NTLYLQ MNSLAPEDTA VYYCGA	52	GTPLNPGA YI YDWSYDY	61	WGQGTLV T VSS	63
NC41v1 7	20	EVQLLESGGGLVQP GG SLRLSCAASGGSL	37	NYV- LG	46	WFRQA PG KREF VA	48	AINWRGDI TI GPPNVEG	49	RFTISRDNK NTLYLQ MNSLRPEDTA VYYCGA	54	GTPLNPGA YI YDWSYDY	61	WGQGTLV T VSS	63
NC41v1 7E1D	21	DVQLLESGGGLVQP GG SLRLSCAASGGSL	41	NYV- LG	46	WFRQA PG KREF VA	48	AINWRGDI TI GPPNVEG	49	RFTISRDNK NTLYLQ MNSLRPEDTA VYYCGA	54	GTPLNPGA YI YDWSYDY	61	WGQGTLV T VSS	63
NC41v1 8	22	EVQLLESGGGLVQP GG SLRLSCAASGGSL	37	NYV- LG	46	WFRQA PG KREF VA	48	AINWRDDI TI GPPNVEG	50	RFTISRDNK NTLYLQ MNSLRPEDTA VYYCGA	54	GTPLNPGA YI YDWSYDY	61	WGQGTLV T VSS	63
NC41v1 8E1D	23	DVQLLESGGGLVQP GG SLRLSCAASGGSL	41	NYV- LG	46	WFRQA PG KREF VA	48	AINWRDDI TI GPPNVEG	50	RFTISRDNK NTLYLQ MNSLRPEDTA VYYCGA	54	GTPLNPGA YI YDWSYDY	61	WGQGTLV T VSS	63
NC41v1 9	24	EVQLVESGGGLVQP GG SLRLSCAASGGSL	44	NYV- LG	46	WFRQA PG KREFV A	47	AINWRGDI TI GPPNVEG	49	RFTISRDNK NTGYLQ MNSLAPDDT AVYYCGA	51	GTPLNPGA YI YDWSYDY	61	WGQGTLV T VSS	63
NC41v2 0	25	EVQLVESGGGLVQP GG SLRLSCAASGGSL	44	NYV- LG	46	WFRQA PG KREFV A	47	AINWRGDI TI GPPNVEG	49	RFTISRDNK NTGYLQ MNSLRPDDT AVYYCGA	59	GTPLNPGA YI YDWSYDY	61	WGQGTLV T VSS	63
NC41v2 1	26	EVQLVESGGGLVQP GG SLRLSCAASGGSL	44	NYV- LG	46	WFRQA PG KREFV A	47	AINWRGDI TI GPPNVEG	49	RFTISRDNK NTGYLQ MNSLAPEDTA VYYCGA	58	GTPLNPGA YI YDWSYDY	61	WGQGTLV T VSS	63

NC41v2 1 E1D	27	DVQLVESGGGLVQP GG SLRLSCAASGGSL	45	NYV- LG	46	WFRQA PG KREFV A	47	AINWRGDI TI GPPNVEG	49	RFTISRDNK NTGYLQ MNSLAPEDTA VYYCGA	58	GTPLNPGA YI YDWSYDY	61	WGQGTLV T VSS	63
NC41v2 2	28	EVQLVESGGGLVQP GG SLRLSCAASGGSL	44	NYV- LG	46	WFRQA PG KREFV A	47	AINWRGDI TI GPPNVEG	49	RFTISRDNK NTGYLQ MNSLRPEDTA VYYCGA	60	GTPLNPGA YI YDWSYDY	61	WGQGTLV T VSS	63
NC41v2 2 E1D	29	DVQLVESGGGLVQP GG SLRLSCAASGGSL	45	NYV- LG	46	WFRQA PG KREFV A	47	AINWRGDI TI GPPNVEG	49	RFTISRDNK NTGYLQ MNSLRPEDTA VYYCGA	60	GTPLNPGA YI YDWSYDY	61	WGQGTLV T VSS	63
NC41v2 3	30	EVQLVESGGGLVQP GG SLRLSCAASGGSL	44	NYV- LG	46	WFRQA PG KREFV A	47	AINWRGDI TI GPPNVEG	49	RFTISRDNK NTGYLQ MNSLAPDDT AVYYCGA	51	GTPLNPGA YI YDWSYDY	61	WGRGTLV T VSS	64
NC41v2 4	31	EVQLVESGGGLVQP GG SLRLSCAASGGSL	44	NYV- LG	46	WFRQA PG KREFV A	47	AINWRGDI TI GPPNVEG	49	RFTISRDNK NTGYLQ MNSLRPDDT AVYYCGA	59	GTPLNPGA YI YDWSYDY	61	WGRGTLV T VSS	64
NC41v2 5	32	EVQLVESGGGLVQP GG SLRLSCAASGGSL	44	NYV- LG	46	WFRQA PG KREFV A	47	AINWRGDI TI GPPNVEG	49	RFTISRDNK NTGYLQ MNSLAPEDTA VYYCGA	58	GTPLNPGA YI YDWSYDY	61	WGRGTLV T VSS	64
NC41v2 6	33	EVQLVESGGGLVQP GG SLRLSCAASGGSL	44	NYV- LG	46	WFRQA PG KREFV A	47	AINWRGDI TI GPPNVEG	49	RFTISRDNK NTGYLQ MNSLRPEDTA VYYCGA	60	GTPLNPGA YI YDWSYDY	61	WGRGTLV T VSS	64
NC41v2 6E1D	34	DVQLVESGGGLVQP GG SLRLSCAASGGSL	45	NYV- LG	46	WFRQA PG KREFV A	47	AINWRGDI TI GPPNVEG	49	RFTISRDNK NTGYLQ MNSLRPEDTA VYYCGA	60	GTPLNPGA YI YDWSYDY	61	WGRGTLV T VSS	64

Tablo A-2: anti-hRSV immunoglobulin tek değişken alanlar amino asit sekanslar

Nanokor®	SEKANS KİMLİK NO:	Sekans
NC41	1	EVQLVESGGGLVQAGGSLISCAASGGSLSNYVLGWFRQAPGKREFVA AINWRGDITIGPPNVEGRFTISRDNKNTGYLQMNSLAPDDTAVYYCGA GTPLNPGAYIDWSYDYWGRGTQVTVSS
NC41 E1D	2	DVQLVESGGGLVQAGGSLISCAASGGSLSNYVLGWFRQAPGKREFVA AINWRGDITIGPPNVEGRFTISRDNKNTGYLQMNSLAPDDTAVYYCGA GTPLNPGAYIDWSYDYWGRGTQVTVSS
NC41v01	3	EVQLLES GGGLVQPGGSLRLS CAASGGSLSNYVLGWFRQAPGKREFVA AINWRGDITIGPPNVEGRFTISRDNKNTLYLQMNSLAPEDTAVYYCGA GTPLNPGAYIDWSYDYWGQGLTVTVSS
NC41v02	4	EVQLLES GGGLVQPGGSLRISCAASGGSLSNYVLGWFRQAPGKREFVA AINWRGDITIGPPNVEGRFTISRDNKNTLYLQMNSLAPEDTAVYYCGA GTPLNPGAYIDWSYDYWGQGLTVTVSS
NC41v03	5	EVQLLES GGGLVQPGGSLRISCAASGGSLSNYVLGWFRQAPGKREFVA AINWRGDITIGPPNVEGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCGA GTPLNPGAYIDWSYDYWGQGLTVTVSS
NC41v03 E1D	6	DVQLLES GGGLVQPGGSLRISCAASGGSLSNYVLGWFRQAPGKREFVAA INWRGDITIGPPNVEGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCGAGT PLNPGAYIDWSYDYWGQGLTVTVSS
NC41v04	7	EVQLLES GGGLVQPGGSLISCAASGGSLSNYVLGWFRQAPGKREFVA AINWRGDITIGPPNVEGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRPDDTAVYYCGA GTPLNPGAYIDWSYDYWGQGLTVTVSS
NC41v05	8	EVQLLES GGGLVQPGGSLISCAASGGSLSNYVLGWFRQAPGKREFVA AINWRGDITIGPPNVEGRFTISRDNKNTLYLQMNSLAPEDTAVYYCGA GTPLNPGAYIDWSYDYWGQGLTVTVSS
NC41v06	9	EVQLLES GGGLVQPGGSLRLS CAASGGSLSNYVLGWFRQAPGKREFVA AINWRDDITIGPPNVEGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCGA GTPLNPGAYIDWSYDYWGQGLTVTVSS
NC41v06 E1D	10	DVQLLES GGGLVQPGGSLRLS CAASGGSLSNYVLGWFRQAPGKREFVAAI NWRDDITIGPPNVEGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCGAGTP LNPGAYIDWSYDYWGQGLTVTVSS
NC41v07	11	EVQLLES GGGLVQPGGSLISCAASGGSLSNYVLGWFRQAPGKREFVA AINWRGDITIGPPNVEGRFTISRDNKNTLYLQMNSLAPDDTAVYYCGA GTPLNPGAYIDWSYDYWGQGLTVTVSS
NC41v08	12	EVQLLES GGGLVQPGGSLISCAASGGSLSNYVLGWFRQAPGKREFVA AINWRGDITIGPPNVEGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCGA GTPLNPGAYIDWSYDYWGQGLTVTVSS
NC41v09	13	EVQLLES GGGLVQPGGSLISCAASGGSLSNYVLGWFRQAPGKREFVA AINWRGDITIGPPNVEGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRPDDTAVYYCGA GTPLNPGAYIDWSYDYWGQGLTVTVSS
NC41v10	14	EVQLLES GGGLVQPGGSLISCAASGGSLSNYVLGWFRQAPGKREFVA AINWRGDITIGPPNVEGRFTISRDNKNTGYLQMNSLAPDDTAVYYCGA GTPLNPGAYIDWSYDYWGQGLTVTVSS

NC41v11	15	EVQLLESGGGLVQAGGSLISCAASGGSLSNYVLGWFRQAPGKREFVA AINWRGDITIGPPNVEGRFTISRDNKNTGYLQMNSLAPDDTAVYYCGA GTPLNPGAIYDWSYDYWGQGLTVSS
NC41v12	16	EVQLLESGGGLVQPGGSLISCAASGGSLSNYVLGWFRQAPGKREFVA AINWRGDITIGPPNVEGRFTISRDNKNTGYLQMNSLAPDDTAVYYCGA GTPLNPGAIYDWSYDYWGQGLTVSS
NC41v13	17	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGGSLSNYVLGWFRQAPGKREFVA AINWRGDITIGPPNVEGRFTISRDNKNTGYLQMNSLAPEDTAVYYCGA GTPLNPGAIYDWSYDYWGQGLTVSS
NC41v14	18	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGGSLSNYVLGWFRQAPGKREFVA AINWRGDITIGPPNVEGRFTISRDNKNTLYLQMNSLAPEDTAVYYCGA GTPLNPGAIYDWSYDYWGQGLTVSS
NC41v15	19	EVQLLESGGGLVQAGGSLRLSCAASGGSLSNYVLGWFRQAPGKREFVA AINWRGDITIGPPNVEGRFTISRDNKNTLYLQMNSLAPEDTAVYYCGA GTPLNPGAIYDWSYDYWGQGLTVSS
NC41v17	20	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGGSLSNYVLGWFRQAPGKREFVA AINWRGDITIGPPNVEGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCGA GTPLNPGAIYDWSYDYWGQGLTVSS
NC41v17 E1D	21	DVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGGSLSNYVLGWFRQAPGKREFVA AINWRGDITIGPPNVEGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCGA GTPLNPGAIYDWSYDYWGQGLTVSS
NC41v18	22	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGGSLSNYVLGWFRQAPGKREFVA AINWRDDITIGPPNVEGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCGA GTPLNPGAIYDWSYDYWGQGLTVSS
NC41v18 E1D	23	DVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGGSLSNYVLGWFRQAPGKREFVAA INWRDDITIGPPNVEGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCGAGT PLNPGAIYDWSYDYWGQGLTVSS
NC41v19	24	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGGSLSNYVLGWFRQAPGKREFVA AINWRGDITIGPPNVEGRFTISRDNKNTGYLQMNSLAPDDTAVYYCGA GTPLNPGAIYDWSYDYWGQGLTVSS
NC41v20	25	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGGSLSNYVLGWFRQAPGKREFVA AINWRGDITIGPPNVEGRFTISRDNKNTGYLQMNSLRPDDTAVYYCGA GTPLNPGAIYDWSYDYWGQGLTVSS
NC41v21	26	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGGSLSNYVLGWFRQAPGKREFVA AINWRGDITIGPPNVEGRFTISRDNKNTGYLQMNSLAPEDTAVYYCGA GTPLNPGAIYDWSYDYWGQGLTVSS
NC41v21 E1D	27	DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGGSLSNYVLGWFRQAPGKREFVA AINWRGDITIGPPNVEGRFTISRDNKNTGYLQMNSLAPEDTAVYYCGA GTPLNPGAIYDWSYDYWGQGLTVSS
NC41v22	28	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGGSLSNYVLGWFRQAPGKREFVA AINWRGDITIGPPNVEGRFTISRDNKNTGYLQMNSLRPEDTAVYYCGA GTPLNPGAIYDWSYDYWGQGLTVSS
NC41v22 E1D	29	DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGGSLSNYVLGWFRQAPGKREFVA AINWRGDITIGPPNVEGRFTISRDNKNTGYLQMNSLRPEDTAVYYCGA GTPLNPGAIYDWSYDYWGQGLTVSS
NC41v23	30	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGGSLSNYVLGWFRQAPGKREFVA AINWRGDITIGPPNVEGRFTISRDNKNTGYLQMNSLAPDDTAVYYCGA GTPLNPGAIYDWSYDYWGRGLTVSS

NC41v24	31	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGGSLSNYVLGWFRQAPGKEREFVA AINWRGDITIGPPNVEGRFTISRDNANTGYLQMNSLRPDDTAVYYCGA GTPLNPGAYIYDWSYDYWGRGTLTVSS
NC41v25	32	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGGSLSNYVLGWFRQAPGKEREFVA AINWRGDITIGPPNVEGRFTISRDNANTGYLQMNSLAPEDTAVYYCGA GTPLNPGAYIYDWSYDYWGRGTLTVSS
NC41v26	33	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGGSLSNYVLGWFRQAPGKEREFVA AINWRGDITIGPPNVEGRFTISRDNANTGYLQMNSLRPEDTAVYYCGA GTPLNPGAYIYDWSYDYWGRGTLTVSS
NC41v26 E1D	34	DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGGSLSNYVLGWFRQAPGKEREFVA AINWRGDITIGPPNVEGRFTISRDNANTGYLQMNSLRPEDTAVYYCGA GTPLNPGAYIYDWSYDYWGRGTLTVSS

Tablo A-3: Buluşun tercih edilen polipeptidlerinin amino asit sekanslar □

Nanokor®	SEKANS KİMLİK NO:	Sekans
RSV407	65	EVQLVESGGGLVQAGGSLISCAASGGSLSNYVLGWFRQAPGKEREFVA AINWRGDITIGPPNVEGRFTISRDNANTGYLQMNSLAPDDTAVYYCGAGTPL NPGAYIYDWSYDYWGRGTQVTVSSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLV QAGGSLISCAASGGSLSNYVLGWFRQAPGKEREFVA AINWRGDITIGPPNVEGRFTISRDNANTGYLQMNSLAPDDTAVYYCGAGTPLNPGAYIYDWSYD YWGRGTQVTVSSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQAGGSLISCAA SGGSLSNYVLGWFRQAPGKEREFVA AINWRGDITIGPPNVEGRFTISRDNANTGYLQMNSLAPDDTAVYYCGAGTPLNPGAYIYDWSYDYWGRGTQVTVSS
RSV408	66	EVQLVESGGGLVQAGGSLISCAASGGSLSNYVLGWFRQAPGKEREFVA AINWRGDITIGPPNVEGRFTISRDNANTGYLQMNSLAPDDTAVYYCGAGTPL NPGAYIYDWSYDYWGRGTQVTVSSAAAEVQLVESGGGLVQAGGSLISCAA SGGSLSNYVLGWFRQAPGKEREFVA AINWRGDITIGPPNVEGRFTISRDNANTGYLQMNSLAPDDTAVYYCGAGTPLNPGAYIYDWSYDYWGRGTQVTVSS AAAEVQLVESGGGLVQAGGSLISCAASGGSLSNYVLGWFRQAPGKEREFV AAINWRGDITIGPPNVEGRFTISRDNANTGYLQMNSLAPDDTAVYYCGAG TPLNPGAYIYDWSYDYWGRGTQVTVSS
RSV409	67	EVQLVESGGGLVQAGGSLISCAASGGSLSNYVLGWFRQAPGKEREFVA AINWRGDITIGPPNVEGRFTISRDNANTGYLQMNSLAPDDTAVYYCGAGTPL NPGAYIYDWSYDYWGRGTQVTVSSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQAGGSL SISCAASGGSLSNYVLGWFRQAPGKEREFVA AINWRGDITIGPPNVEGRFTISRDNANTGYLQMNSLAPDDTAVYYCGAGTPLNPGAYIYDWSYDYWGRGT QVTVSSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQAGGSLISCAASGGSLSNYVLGW FRQAPGKEREFVA AINWRGDITIGPPNVEGRFTISRDNANTGYLQMNSLAPDDTAVYYCGAGTPLNPGAYIYDWSYDYWGRGTQVTVSS
RSV410	68	EVQLVESGGGLVQAGGSLISCAASGGSLSNYVLGWFRQAPGKEREFVA AINWRGDITIGPPNVEGRFTISRDNANTGYLQMNSLAPDDTAVYYCGAGTPL NPGAYIYDWSYDYWGRGTQVTVSSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQAGGSL SISCAASGGSLSNYVLGWFRQAPGKEREFVA AINWRGDITIGPPNVEGRFTISRDNANTGYLQMNSLAPDDTAVYYCGAGTPLNPGAYIY DWSYDYWGRGTQVTVSSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQAGGSLISCAASGGSLSNYVLGWFRQAPGKEREFVA AINWRGDITIGPPNVEGRFTISRDNANTGYLQMNSLAPDDTAVYYCGAGTPLNPGAYIYDWSYDYW GRGTQVTVSS

RSV411	69	EVQLVESGGGLVQAGGSLISCAASGGSLSNYVLGWFRQAPGKEREFVAAI NWRGDITIGPPNVEGRFTISRDNKNTGYLQMNSLAPDDTAVYYCGAGTPL NPGAYIDWSYDYWGRGTQVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLV QAGGSLISCAASGGSLSNYVLGWFRQAPGKEREFVAAINWRGDITIGPPN VEGRFTISRDNKNTGYLQMNSLAPDDTAVYYCGAGTPLNPGAYIDWSYD YWGRGTQVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAA SGLTDYYALGWFRQAPGKEREGVSCISSSDHSTTYTDSVKGRFTISWDNA KNTLYLQMNSLKPDDTAVYYCAADPALGCYSGSYPRYDYWGQGTQVTVSS
RSV413	70	EVQLVESGGGLVQAGGSLISCAASGGSLSNYVLGWFRQAPGKEREFVAAI NWRGDITIGPPNVEGRFTISRDNKNTGYLQMNSLAPDDTAVYYCGAGTPL NPGAYIDWSYDYWGRGTQVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLV QPGGSLRLSCAASGLTDYYALGWFRQAPGKEREGVSCISSSDHSTTYTDS VKGRFTISWDNAKNTLYLQMNSLKPDDTAVYYCAADPALGCYSGSYPRYD YWGQGTQVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQAGGSLISCAA SGGSLSNYVLGWFRQAPGKEREFVAAINWRGDITIGPPNVEGRFTISRDN KNTGYLQMNSLAPDDTAVYYCGAGTPLNPGAYIDWSYDYWGRGTQVTVSS
RSV434	71	DVQLVESGGGLVQAGGSLISCAASGGSLSNYVLGWFRQAPGKEREFVAAI NWRGDITIGPPNVEGRFTISRDNKNTGYLQMNSLAPDDTAVYYCGAGTPL NPGAYIDWSYDYWGRGTQVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLV QAGGSLISCAASGGSLSNYVLGWFRQAPGKEREFVAAINWRGDITIGPPN VEGRFTISRDNKNTGYLQMNSLAPDDTAVYYCGAGTPLNPGAYIDWSYD YWGRGTQVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQAGGSLISCAA SGGSLSNYVLGWFRQAPGKEREFVAAINWRGDITIGPPNVEGRFTISRDN KNTGYLQMNSLAPDDTAVYYCGAGTPLNPGAYIDWSYDYWGRGTQVTVSS
RSV414 V03	72	EVQLLESGGGLVQPGGSLRISCAASGGSLSNYVLGWFRQAPGKREFVAAI NWRGDITIGPPNVEGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCGAGTPL NPGAYIDWSYDYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLLESGGGLV QPGGSLRISCAASGGSLSNYVLGWFRQAPGKREFVAAINWRGDITIGPPN VEGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCGAGTPLNPGAYIDWSYD YWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLLESGGGLVQPGGSLRISCAA SGGSLSNYVLGWFRQAPGKREFVAAINWRGDITIGPPNVEGRFTISRDN KNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCGAGTPLNPGAYIDWSYDYWGQGLTVTVSS
RSV443 V3D	73	DVQLLESGGGLVQPGGSLRISCAASGGSLSNYVLGWFRQAPGKREFVAAI NWRGDITIGPPNVEGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCGAGTPL NPGAYIDWSYDYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLLESGGGLV QPGGSLRISCAASGGSLSNYVLGWFRQAPGKREFVAAINWRGDITIGPPN VEGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCGAGTPLNPGAYIDWSYD YWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLLESGGGLVQPGGSLRISCAA SGGSLSNYVLGWFRQAPGKREFVAAINWRGDITIGPPNVEGRFTISRDN KNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCGAGTPLNPGAYIDWSYDYWGQGLTVTVSS
RSV426 V06	74	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGGSLSNYVLGWFRQAPGKREFVAAI NWRDDITIGPPNVEGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCGAGTPL NPGAYIDWSYDYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLLESGGGLV QPGGSLRLSCAASGGSLSNYVLGWFRQAPGKREFVAAINWRDDITIGPPN VEGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCGAGTPLNPGAYIDWSYD YWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAA SGGSLSNYVLGWFRQAPGKREFVAAINWRDDITIGPPNVEGRFTISRDN KNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCGAGTPLNPGAYIDWSYDYWGQGLTVTVSS
RSV444 V6D	75	DVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGGSLSNYVLGWFRQAPGKREFVAAI NWRDDITIGPPNVEGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCGAGTPL NPGAYIDWSYDYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLLESGGGLV QPGGSLRLSCAASGGSLSNYVLGWFRQAPGKREFVAAINWRDDITIGPPN VEGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCGAGTPLNPGAYIDWSYD YWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAA SGGSLSNYVLGWFRQAPGKREFVAAINWRDDITIGPPNVEGRFTISRDN KNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCGAGTPLNPGAYIDWSYDYWGQGLTVTVSS

RSV442 V17	76	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGGSLSNYVLGWFRQAPGKGRFVAAI NWRGDITIGPPNVEGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCGAGTPL NPGAYIDWSYDYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLLESGGGLV QPGGSLRLSCAASGGSLSNYVLGWFRQAPGKGRFVAAINWRGDITIGPPN VEGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCGAGTPLNPGAYIDWSYD YWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAA SGGSLSNYVLGWFRQAPGKGRFVAAINWRGDITIGPPNVEGRFTISRDN KNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCGAGTPLNPGAYIDWSYDYWGQGLTVTVSS
RSV435 V17D	77	DVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGGSLSNYVLGWFRQAPGKGRFVAAI NWRGDITIGPPNVEGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCGAGTPL NPGAYIDWSYDYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLLESGGGLV QPGGSLRLSCAASGGSLSNYVLGWFRQAPGKGRFVAAINWRGDITIGPPN VEGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCGAGTPLNPGAYIDWSYD YWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAA SGGSLSNYVLGWFRQAPGKGRFVAAINWRGDITIGPPNVEGRFTISRDN KNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCGAGTPLNPGAYIDWSYDYWGQGLTVTVSS
RSV427 V18	78	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGGSLSNYVLGWFRQAPGKGRFVAAI NWRDDITIGPPNVEGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCGAGTPL NPGAYIDWSYDYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLLESGGGLV QPGGSLRLSCAASGGSLSNYVLGWFRQAPGKGRFVAAINWRDDITIGPPN VEGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCGAGTPLNPGAYIDWSYD YWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAA SGGSLSNYVLGWFRQAPGKGRFVAAINWRDDITIGPPNVEGRFTISRDN KNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCGAGTPLNPGAYIDWSYDYWGQGLTVTVSS
RSV445 V18D	79	DVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGGSLSNYVLGWFRQAPGKGRFVAAI NWRDDITIGPPNVEGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCGAGTPL NPGAYIDWSYDYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLLESGGGLV QPGGSLRLSCAASGGSLSNYVLGWFRQAPGKGRFVAAINWRDDITIGPPN VEGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCGAGTPLNPGAYIDWSYD YWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAA SGGSLSNYVLGWFRQAPGKGRFVAAINWRDDITIGPPNVEGRFTISRDN KNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCGAGTPLNPGAYIDWSYDYWGQGLTVTVSS
RSV436 V20	80	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGGSLSNYVLGWFRQAPGKEREFVAAI NWRGDITIGPPNVEGRFTISRDNKNTGYLQMNSLRPDDTAVYYCGAGTPL NPGAYIDWSYDYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLV QPGGSLRLSCAASGGSLSNYVLGWFRQAPGKEREFVAAINWRGDITIGPPN VEGRFTISRDNKNTGYLQMNSLRPDDTAVYYCGAGTPLNPGAYIDWSYD YWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAA SGGSLSNYVLGWFRQAPGKEREFVAAINWRGDITIGPPNVEGRFTISRDN
RSV437 V20D	81	DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGGSLSNYVLGWFRQAPGKEREFVAAI NWRGDITIGPPNVEGRFTISRDNKNTGYLQMNSLRPDDTAVYYCGAGTPL NPGAYIDWSYDYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLV QPGGSLRLSCAASGGSLSNYVLGWFRQAPGKEREFVAAINWRGDITIGPPN VEGRFTISRDNKNTGYLQMNSLRPDDTAVYYCGAGTPLNPGAYIDWSYD YWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAA SGGSLSNYVLGWFRQAPGKEREFVAAINWRGDITIGPPNVEGRFTISRDN
RSV438 V22	82	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGGSLSNYVLGWFRQAPGKEREFVAAI NWRGDITIGPPNVEGRFTISRDNKNTGYLQMNSLRPEDTAVYYCGAGTPL NPGAYIDWSYDYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLV QPGGSLRLSCAASGGSLSNYVLGWFRQAPGKEREFVAAINWRGDITIGPPN VEGRFTISRDNKNTGYLQMNSLRPEDTAVYYCGAGTPLNPGAYIDWSYD YWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAA SGGSLSNYVLGWFRQAPGKEREFVAAINWRGDITIGPPNVEGRFTISRDN KNTGYLQMNSLRPEDTAVYYCGAGTPLNPGAYIDWSYDYWGQGLTVTVSS

RSV439 V26	83	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGGSLSNYVLGWFRQAPGKEREFVAAINWRGDITIGPPNVEGRFTISRDNKNTGYLQMNSLRPEDTAVYYCGAGTPLNPGAYIYDWSYDYWGRGTLTVSSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGGSLSNYVLGWFRQAPGKEREFVAAINWRGDITIGPPNVEGRFTISRDNKNTGYLQMNSLRPEDTAVYYCGAGTPLNPGAYIYDWSYDYWGRGTLTVSSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGGSLSNYVLGWFRQAPGKEREFVAAINWRGDITIGPPNVEGRFTISRDNKNTGYLQMNSLRPEDTAVYYCGAGTPLNPGAYIYDWSYDYWGRGTLTVSS
RSV440 V26D	84	DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGGSLSNYVLGWFRQAPGKEREFVAAINWRGDITIGPPNVEGRFTISRDNKNTGYLQMNSLRPEDTAVYYCGAGTPLNPGAYIYDWSYDYWGRGTLTVSSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGGSLSNYVLGWFRQAPGKEREFVAAINWRGDITIGPPNVEGRFTISRDNKNTGYLQMNSLRPEDTAVYYCGAGTPLNPGAYIYDWSYDYWGRGTLTVSSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGGSLSNYVLGWFRQAPGKEREFVAAINWRGDITIGPPNVEGRFTISRDNKNTGYLQMNSLRPEDTAVYYCGAGTPLNPGAYIYDWSYDYWGRGTLTVSS
RSV441 V22D	85	DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGGSLSNYVLGWFRQAPGKEREFVAAINWRGDITIGPPNVEGRFTISRDNKNTGYLQMNSLRPEDTAVYYCGAGTPLNPGAYIYDWSYDYWGRGTLTVSSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGGSLSNYVLGWFRQAPGKEREFVAAINWRGDITIGPPNVEGRFTISRDNKNTGYLQMNSLRPEDTAVYYCGAGTPLNPGAYIYDWSYDYWGRGTLTVSSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGGSLSNYVLGWFRQAPGKEREFVAAINWRGDITIGPPNVEGRFTISRDNKNTGYLQMNSLRPEDTAVYYCGAGTPLNPGAYIYDWSYDYWGRGTLTVSS

Tablo A-4: Bağlayıcı amino asit sekansları

Bağlayıcı	SEKANS KİMLİK NO:	Sekanslar
5GS	86	GGGGS
7GS	87	SGGSGGS
GS8	88	GGGGSGGGS
9GS	89	GGGGSGGGS
10GS	90	GGGGSGGGS
15GS	91	GGGGSGGGS
18GS	92	GGGGSGGGS
20GS	93	GGGGSGGGS
25GS	94	GGGGSGGGS
30GS	95	GGGGSGGGS
35GS	96	GGGGSGGGS
G1 menteşesi	97	EPKSCDKTHTCPPCP
9GS-G1 menteşesi	98	GGGGSGGSEPKSCDKTHTCPPCP
Llama üst uzun menteşe bölgesi	99	EPKTPKQPAAA
G3 menteşesi	100	ELKTPLDGTTHTCPRCPEPKSCDTPPPCPRCPEPKSCDTPPPCPRCPEPKSCDTPPPCPRCP
Ala	101	AAA

SEKANS LİSTESİ

- <110> Ablynx NV Ablynx NV
- <120> RSV ENFEKSİYONUNUN TEDAVİSİ
- <130> P8373PC00/22580.101
- 5 <150> US 62/062,469 <151> 2014-10-10
- <150> EP 14193094.1 <151> 2014-11-13
- <150> US 62/074,842 <151> 2014-11-04
- <150> US 62/067,096 <151> 2014-10-22
- <160> 101
- 10 <170> PatentIn versiyon 3.5
- <210> 1
- <211> 126
- <212> PRT
- <213> Yapay Sekans
- 15 <220>
- <223> Nanokor sekansL
- <400> 1

Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Ala	Gly	Gly
1				5					10					15	
Ser	Leu	Ser	Ile	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Gly	Ser	Leu	Ser	Asn	Tyr
			20					25					30		
Val	Leu	Gly	Trp	Phe	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Glu	Arg	Glu	Phe	Val
		35					40					45			
Ala	Ala	Ile	Asn	Trp	Arg	Gly	Asp	Ile	Thr	Ile	Gly	Pro	Pro	Asn	Val
	50					55					60				
Glu	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ala	Lys	Asn	Thr	Gly	Tyr
65					70					75					80
Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Ala	Pro	Asp	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
				85					90					95	
Gly	Ala	Gly	Thr	Pro	Leu	Asn	Pro	Gly	Ala	Tyr	Ile	Tyr	Asp	Trp	Ser
			100					105					110		
	Tyr	Asp	Tyr	Trp	Gly	Arg	Gly	Thr	Gln	Val	Thr	Val	Ser	Ser	
			115					120					125		

<210> 2
<211> 126
<212> PRT
<213> Yapay Sekans

5 <220>
<223> Nanokor sekans |

<400> 2

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Ser Ile Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Ser Leu Ser Asn Tyr
 20 25 30
 Val Leu Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
 35 40 45
 Ala Ala Ile Asn Trp Arg Gly Asp Ile Thr Ile Gly Pro Pro Asn Val
 50 55 60
 Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Gly Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Ala Pro Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Gly Ala Gly Thr Pro Leu Asn Pro Gly Ala Tyr Ile Tyr Asp Trp Ser
 100 105 110
 Tyr Asp Tyr Trp Gly Arg Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

<210> 3
 <211> 126
 <212> PRT
 <213> Yapay Sekans

5 <220>
 <223> Nanokor sekans

<400> 3

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Ser Leu Ser Asn Tyr
 20 25 30

Val Leu Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val
 35 40 45
 Ala Ala Ile Asn Trp Arg Gly Asp Ile Thr Ile Gly Pro Pro Asn Val
 50 55 60
 Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Ala Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Gly Ala Gly Thr Pro Leu Asn Pro Gly Ala Tyr Ile Tyr Asp Trp Ser
 100 105 110
 Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

<210> 4
 <211> 126
 <212> PRT
 <213> Yapay Sekans

5 <220>
 <223> Nanokor sekans

<400> 4

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Ile Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Ser Leu Ser Asn Tyr
 20 25 30
 Val Leu Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val
 35 40 45
 Ala Ala Ile Asn Trp Arg Gly Asp Ile Thr Ile Gly Pro Pro Asn Val
 50 55 60
 Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Ala Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Gly Ala Gly Thr Pro Leu Asn Pro Gly Ala Tyr Ile Tyr Asp Trp Ser
 100 105 110

Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

<210> 5
 <211> 126
 <212> PRT
 <213> Yapay Sekans

5 <220>
 <223> Nanokor sekans

<400> 5

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Ile Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Ser Leu Ser Asn Tyr
 20 25 30
 Val Leu Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val
 35 40 45
 Ala Ala Ile Asn Trp Arg Gly Asp Ile Thr Ile Gly Pro Pro Asn Val
 50 55 60
 Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Gly Ala Gly Thr Pro Leu Asn Pro Gly Ala Tyr Ile Tyr Asp Trp Ser
 100 105 110
 Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

10 <210> 6
 <211> 126
 <212> PRT
 <213> Yapay Sekans

<220>
 <223> Nanokorsekans

15 <400> 6

Asp	Val	Gln	Leu	Leu	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly
1				5					10					15	
Ser	Leu	Arg	Ile	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Gly	Ser	Leu	Ser	Asn	Tyr
			20					25					30		
Val	Leu	Gly	Trp	Phe	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Arg	Glu	Phe	Val
		35					40				45				
Ala	Ala	Ile	Asn	Trp	Arg	Gly	Asp	Ile	Thr	Ile	Gly	Pro	Pro	Asn	Val
	50					55					60				
Glu	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr
65					70					75				80	
Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Pro	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
				85					90					95	
Gly	Ala	Gly	Thr	Pro	Leu	Asn	Pro	Gly	Ala	Tyr	Ile	Tyr	Asp	Trp	Ser
			100					105					110		
Tyr	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser		
		115					120						125		

<210> 7
 <211> 126
 <212> PRT
 <213> Yapay Sekans

5 <220>
 <223> Nanokor sekans

<400> 7

Glu	Val	Gln	Leu	Leu	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly
1				5					10					15	
Ser	Leu	Ser	Ile	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Gly	Ser	Leu	Ser	Asn	Tyr
			20					25					30		
Val	Leu	Gly	Trp	Phe	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Arg	Glu	Phe	Val
		35					40				45				
Ala	Ala	Ile	Asn	Trp	Arg	Gly	Asp	Ile	Thr	Ile	Gly	Pro	Pro	Asn	Val
	50					55					60				
Glu	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr
65					70					75					80
Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Pro	Asp	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
				85					90					95	
Gly	Ala	Gly	Thr	Pro	Leu	Asn	Pro	Gly	Ala	Tyr	Ile	Tyr	Asp	Trp	Ser
			100					105					110		
	Tyr	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	
			115					120					125		

<210> 8

<211> 126

<212> PRT

<213> Yapay Sekans

5 <220>

<223> Nanokor sekans

<400> 8

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Ser Ile Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Ser Leu Ser Asn Tyr
 20 25 30
 Val Leu Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val
 35 40 45
 Ala Ala Ile Asn Trp Arg Gly Asp Ile Thr Ile Gly Pro Pro Asn Val
 50 55 60
 Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Ala Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Gly Ala Gly Thr Pro Leu Asn Pro Gly Ala Tyr Ile Tyr Asp Trp Ser
 100 105 110
 Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

<210> 9
 <211> 126
 <212> PRT
 <213> Yapay Sekans

5 <220>
 <223> Nanokor sekans_

<400> 9

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Ser Leu Ser Asn Tyr
 20 25 30

Val Leu Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val
 35 40 45
 Ala Ala Ile Asn Trp Arg Asp Asp Ile Thr Ile Gly Pro Pro Asn Val
 50 55 60
 Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Gly Ala Gly Thr Pro Leu Asn Pro Gly Ala Tyr Ile Tyr Asp Trp Ser
 100 105 110
 Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

<210> 10
 <211> 126
 <212> PRT
 <213> Yapay Sekans

5 <220>
 <223> Nanokor sekans

<400> 10

Asp Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Ser Leu Ser Asn Tyr
 20 25 30
 Val Leu Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val
 35 40 45
 Ala Ala Ile Asn Trp Arg Asp Asp Ile Thr Ile Gly Pro Pro Asn Val
 50 55 60
 Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Gly Ala Gly Thr Pro Leu Asn Pro Gly Ala Tyr Ile Tyr Asp Trp Ser
 100 105 110

Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 11
<211> 126
<212> PRT
<213> Yapay Sekans

5 <220>
<223> Nanokor sekansı

<400> 11

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Ser Ile Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Ser Leu Ser Asn Tyr
20 25 30
Val Leu Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val
35 40 45
Ala Ala Ile Asn Trp Arg Gly Asp Ile Thr Ile Gly Pro Pro Asn Val
50 55 60
Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Ala Pro Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Gly Ala Gly Thr Pro Leu Asn Pro Gly Ala Tyr Ile Tyr Asp Trp Ser
100 105 110
Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

10 <210> 12
<211> 126
<212> PRT
<213> Yapay Sekans

<220>
<223> Nanokor sekansı

15 <400> 12

Glu	Val	Gln	Leu	Leu	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly
1				5				10						15	
Ser	Leu	Ser	Ile	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Gly	Ser	Leu	Ser	Asn	Tyr
			20					25					30		
Val	Leu	Gly	Trp	Phe	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Arg	Glu	Phe	Val
		35				40					45				
Ala	Ala	Ile	Asn	Trp	Arg	Gly	Asp	Ile	Thr	Ile	Gly	Pro	Pro	Asn	Val
	50					55					60				
Glu	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ala	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr
65					70					75				80	
Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Pro	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
				85					90					95	
Gly	Ala	Gly	Thr	Pro	Leu	Asn	Pro	Gly	Ala	Tyr	Ile	Tyr	Asp	Trp	Ser
			100					105					110		
Tyr	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser		
		115				120							125		

<210> 13
 <211> 126
 <212> PRT
 <213> Yapay Sekans

5 <220>
 <223> Nanokor sekans

<400> 13

Glu	Val	Gln	Leu	Leu	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly
1				5					10					15	
Ser	Leu	Ser	Ile	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Gly	Ser	Leu	Ser	Asn	Tyr
			20					25					30		
Val	Leu	Gly	Trp	Phe	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Arg	Glu	Phe	Val
		35					40				45				
Ala	Ala	Ile	Asn	Trp	Arg	Gly	Asp	Ile	Thr	Ile	Gly	Pro	Pro	Asn	Val
	50					55					60				
Glu	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr
65					70					75					80
Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Pro	Asp	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
				85					90					95	
Gly	Ala	Gly	Thr	Pro	Leu	Asn	Pro	Gly	Ala	Tyr	Ile	Tyr	Asp	Trp	Ser
			100					105					110		
	Tyr	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	
			115					120					125		

<210> 14

<211> 126

<212> PRT

<213> Yapay Sekans

5 <220>

<223> Nanokor sekans

<400> 14

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Ser Ile Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Ser Leu Ser Asn Tyr
 20 25 30
 Val Leu Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val
 35 40 45
 Ala Ala Ile Asn Trp Arg Gly Asp Ile Thr Ile Gly Pro Pro Asn Val
 50 55 60
 Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Gly Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Ala Pro Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Gly Ala Gly Thr Pro Leu Asn Pro Gly Ala Tyr Ile Tyr Asp Trp Ser
 100 105 110
 Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

<210> 15
 <211> 126
 <212> PRT
 <213> Yapay Sekans

5 <220>
 <223> Nanokor sekans_

<400> 15

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Ser Ile Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Ser Leu Ser Asn Tyr
 20 25 30

Val Leu Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val
 35 40 45
 Ala Ala Ile Asn Trp Arg Gly Asp Ile Thr Ile Gly Pro Pro Asn Val
 50 55 60
 Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Gly Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Ala Pro Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Gly Ala Gly Thr Pro Leu Asn Pro Gly Ala Tyr Ile Tyr Asp Trp Ser
 100 105 110
 Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

<210> 16
 <211> 126
 <212> PRT
 <213> Yapay Sekans

5 <220>
 <223> Nanokor sekans

<400> 16

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Ser Ile Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Ser Leu Ser Asn Tyr
 20 25 30
 Val Leu Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
 35 40 45
 Ala Ala Ile Asn Trp Arg Gly Asp Ile Thr Ile Gly Pro Pro Asn Val
 50 55 60
 Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Gly Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Ala Pro Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Gly Ala Gly Thr Pro Leu Asn Pro Gly Ala Tyr Ile Tyr Asp Trp Ser
 100 105 110

Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 17
<211> 126
<212> PRT
<213> Yapay Sekans

5 <220>
<223> Nanokorsekans

<400> 17

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Ser Leu Ser Asn Tyr
20 25 30
Val Leu Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val
35 40 45
Ala Ala Ile Asn Trp Arg Gly Asp Ile Thr Ile Gly Pro Pro Asn Val
50 55 60
Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Gly Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Ala Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Gly Ala Gly Thr Pro Leu Asn Pro Gly Ala Tyr Ile Tyr Asp Trp Ser
100 105 110
Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

10 <210> 18
<211> 126
<212> PRT
<213> Yapay Sekans

<220>
<223> Nanokor sekans

15 <400> 18

Glu	Val	Gln	Leu	Leu	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly
1				5					10					15	
Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Gly	Ser	Leu	Ser	Asn	Tyr
			20					25					30		
Val	Leu	Gly	Trp	Phe	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Arg	Glu	Phe	Val
		35					40				45				
Ala	Ala	Ile	Asn	Trp	Arg	Gly	Asp	Ile	Thr	Ile	Gly	Pro	Pro	Asn	Val
	50					55					60				
Glu	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr
65					70					75				80	
Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Ala	Pro	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
				85					90					95	
Gly	Ala	Gly	Thr	Pro	Leu	Asn	Pro	Gly	Ala	Tyr	Ile	Tyr	Asp	Trp	Ser
			100					105					110		
Tyr	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser		
		115					120						125		

<210> 19
 <211> 126
 <212> PRT
 <213> Yapay Sekans

5 <220>
 <223> Nanokor sekans

<400> 19

Glu	Val	Gln	Leu	Leu	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Ala	Gly	Gly
1				5					10					15	
Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Gly	Ser	Leu	Ser	Asn	Tyr
			20					25					30		
Val	Leu	Gly	Trp	Phe	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Arg	Glu	Phe	Val
		35					40				45				
Ala	Ala	Ile	Asn	Trp	Arg	Gly	Asp	Ile	Thr	Ile	Gly	Pro	Pro	Asn	Val
	50					55					60				
Glu	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ala	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr
65					70					75					80
Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Ala	Pro	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
				85					90					95	
Gly	Ala	Gly	Thr	Pro	Leu	Asn	Pro	Gly	Ala	Tyr	Ile	Tyr	Asp	Trp	Ser
			100					105					110		
	Tyr	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	
			115					120					125		

<210> 20
 <211> 126
 <212> PRT
 <213> Yapay Sekans

5 <220>
 <223> Nanokor sekans

<400> 20

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Ser Leu Ser Asn Tyr
 20 25 30
 Val Leu Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val
 35 40 45
 Ala Ala Ile Asn Trp Arg Gly Asp Ile Thr Ile Gly Pro Pro Asn Val
 50 55 60
 Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Gly Ala Gly Thr Pro Leu Asn Pro Gly Ala Tyr Ile Tyr Asp Trp Ser
 100 105 110
 Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

<210> 21
 <211> 126
 <212> PRT
 <213> Yapay Sekans

5 <220>
 <223> Nanokor sekans_

<400> 21

Asp Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Ser Leu Ser Asn Tyr
 20 25 30

Val Leu Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val
 35 40 45
 Ala Ala Ile Asn Trp Arg Gly Asp Ile Thr Ile Gly Pro Pro Asn Val
 50 55 60
 Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Gly Ala Gly Thr Pro Leu Asn Pro Gly Ala Tyr Ile Tyr Asp Trp Ser
 100 105 110
 Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

<210> 22
 <211> 126
 <212> PRT
 <213> Yapay Sekans

5 <220>
 <223> Nanokor sekans

<400> 22

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Ser Leu Ser Asn Tyr
 20 25 30
 Val Leu Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val
 35 40 45
 Ala Ala Ile Asn Trp Arg Asp Asp Ile Thr Ile Gly Pro Pro Asn Val
 50 55 60
 Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Gly Ala Gly Thr Pro Leu Asn Pro Gly Ala Tyr Ile Tyr Asp Trp Ser
 100 105 110

Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 23
<211> 126
<212> PRT
<213> Yapay Sekans

5 <220>
<223> Nanokorsekans

<400> 23

Asp Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Ser Leu Ser Asn Tyr
20 25 30

Val Leu Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ala Ala Ile Asn Trp Arg Asp Asp Ile Thr Ile Gly Pro Pro Asn Val
50 55 60

Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Gly Ala Gly Thr Pro Leu Asn Pro Gly Ala Tyr Ile Tyr Asp Trp Ser
100 105 110

Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

10 <210> 24
<211> 126
<212> PRT
<213> Yapay Sekans

<220>
<223> Nanokor sekans

15 <400> 24

Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly
1				5					10					15	
Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Gly	Ser	Leu	Ser	Asn	Tyr
			20					25					30		
Val	Leu	Gly	Trp	Phe	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Glu	Arg	Glu	Phe	Val
		35					40					45			
Ala	Ala	Ile	Asn	Trp	Arg	Gly	Asp	Ile	Thr	Ile	Gly	Pro	Pro	Asn	Val
	50					55					60				
Glu	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ala	Lys	Asn	Thr	Gly	Tyr
65					70					75					80
Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Ala	Pro	Asp	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
				85					90					95	
Gly	Ala	Gly	Thr	Pro	Leu	Asn	Pro	Gly	Ala	Tyr	Ile	Tyr	Asp	Trp	Ser
			100					105					110		
Tyr	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser		
		115					120					125			

<210> 25
 <211> 126
 <212> PRT
 <213> Yapay Sekans

5 <220>
 <223> Nanokor sekans

<400> 25

Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly
1				5					10					15	
Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Gly	Ser	Leu	Ser	Asn	Tyr
			20					25					30		
Val	Leu	Gly	Trp	Phe	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Glu	Arg	Glu	Phe	Val
		35					40						45		
Ala	Ala	Ile	Asn	Trp	Arg	Gly	Asp	Ile	Thr	Ile	Gly	Pro	Pro	Asn	Val
	50					55					60				
Glu	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ala	Lys	Asn	Thr	Gly	Tyr
65					70					75					80
Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Pro	Asp	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
				85					90					95	
Gly	Ala	Gly	Thr	Pro	Leu	Asn	Pro	Gly	Ala	Tyr	Ile	Tyr	Asp	Trp	Ser
			100					105					110		
	Tyr	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	
			115					120					125		

<210> 26
 <211> 126
 <212> PRT
 <213> Yapay Sekans

5 <220>
 <223> Nanokor sekans

<400> 26

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Ser Leu Ser Asn Tyr
 20 25 30
 Val Leu Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
 35 40 45
 Ala Ala Ile Asn Trp Arg Gly Asp Ile Thr Ile Gly Pro Pro Asn Val
 50 55 60
 Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Gly Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Ala Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Gly Ala Gly Thr Pro Leu Asn Pro Gly Ala Tyr Ile Tyr Asp Trp Ser
 100 105 110
 Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

<210> 27
 <211> 126
 <212> PRT
 <213> Yapay Sekans

5 <220>
 <223> Nanokor sekans_

<400> 27

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Ser Leu Ser Asn Tyr
 20 25 30

Val Leu Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
 35 40 45
 Ala Ala Ile Asn Trp Arg Gly Asp Ile Thr Ile Gly Pro Pro Asn Val
 50 55 60
 Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Gly Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Ala Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Gly Ala Gly Thr Pro Leu Asn Pro Gly Ala Tyr Ile Tyr Asp Trp Ser
 100 105 110
 Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

<210> 28
 <211> 126
 <212> PRT
 <213> Yapay Sekans

5 <220>
 <223> Nanokor sekans

<400> 28

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Ser Leu Ser Asn Tyr
 20 25 30
 Val Leu Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
 35 40 45
 Ala Ala Ile Asn Trp Arg Gly Asp Ile Thr Ile Gly Pro Pro Asn Val
 50 55 60
 Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Gly Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Gly Ala Gly Thr Pro Leu Asn Pro Gly Ala Tyr Ile Tyr Asp Trp Ser
 100 105 110

Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 29
<211> 126
<212> PRT
<213> Yapay Sekans

5 <220>
<223> Nanokor sekansı

<400> 29

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Ser Leu Ser Asn Tyr
20 25 30
Val Leu Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
35 40 45
Ala Ala Ile Asn Trp Arg Gly Asp Ile Thr Ile Gly Pro Pro Asn Val
50 55 60
Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Gly Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Gly Ala Gly Thr Pro Leu Asn Pro Gly Ala Tyr Ile Tyr Asp Trp Ser
100 105 110
Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

10 <210> 30
<211> 126
<212> PRT
<213> Yapay Sekans

<220>
<223> Nanokor sekansı

15 <400> 30

Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly
1				5					10					15	
Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Gly	Ser	Leu	Ser	Asn	Tyr
			20					25					30		
Val	Leu	Gly	Trp	Phe	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Glu	Arg	Glu	Phe	Val
		35					40					45			
Ala	Ala	Ile	Asn	Trp	Arg	Gly	Asp	Ile	Thr	Ile	Gly	Pro	Pro	Asn	Val
	50					55					60				
Glu	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ala	Lys	Asn	Thr	Gly	Tyr
65					70					75					80
Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Ala	Pro	Asp	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
				85					90					95	
Gly	Ala	Gly	Thr	Pro	Leu	Asn	Pro	Gly	Ala	Tyr	Ile	Tyr	Asp	Trp	Ser
			100					105					110		
Tyr	Asp	Tyr	Trp	Gly	Arg	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser		
		115					120					125			

<210> 31
 <211> 126
 <212> PRT
 <213> Yapay Sekans

5 <220>
 <223> Nanokor sekans

<400> 31

Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly
1				5					10					15	
Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Gly	Ser	Leu	Ser	Asn	Tyr
			20					25					30		
Val	Leu	Gly	Trp	Phe	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Glu	Arg	Glu	Phe	Val
		35					40					45			
Ala	Ala	Ile	Asn	Trp	Arg	Gly	Asp	Ile	Thr	Ile	Gly	Pro	Pro	Asn	Val
	50					55					60				
Glu	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ala	Lys	Asn	Thr	Gly	Tyr
65					70					75					80
Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Pro	Asp	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
				85					90					95	
Gly	Ala	Gly	Thr	Pro	Leu	Asn	Pro	Gly	Ala	Tyr	Ile	Tyr	Asp	Trp	Ser
			100					105					110		
	Tyr	Asp	Tyr	Trp	Gly	Arg	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	
			115					120					125		

<210> 32

<211> 126

<212> **PRT**

<213> **Yapay Sekans**

5 <220>

<223> Nanokor sekans

<400> 32

Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly
1				5					10					15	
Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Gly	Ser	Leu	Ser	Asn	Tyr
			20					25					30		
Val	Leu	Gly	Trp	Phe	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Glu	Arg	Glu	Phe	Val
		35					40					45			
Ala	Ala	Ile	Asn	Trp	Arg	Gly	Asp	Ile	Thr	Ile	Gly	Pro	Pro	Asn	Val
	50					55					60				
Glu	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ala	Lys	Asn	Thr	Gly	Tyr
65					70					75					80
Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Ala	Pro	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
				85					90					95	
Gly	Ala	Gly	Thr	Pro	Leu	Asn	Pro	Gly	Ala	Tyr	Ile	Tyr	Asp	Trp	Ser
			100					105					110		
Tyr	Asp	Tyr	Trp	Gly	Arg	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser		
		115					120					125			

<210> 33
 <211> 126
 <212> PRT
 <213> Yapay Sekans

5 <220>
 <223> Nanokor sekans_

<400> 33

Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly
1				5					10					15	
Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Gly	Ser	Leu	Ser	Asn	Tyr
			20					25					30		

Val Leu Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
 35 40 45
 Ala Ala Ile Asn Trp Arg Gly Asp Ile Thr Ile Gly Pro Pro Asn Val
 50 55 60
 Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Gly Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Gly Ala Gly Thr Pro Leu Asn Pro Gly Ala Tyr Ile Tyr Asp Trp Ser
 100 105 110
 Tyr Asp Tyr Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

<210> 34
 <211> 126
 <212> PRT
 <213> Yapay Sekans

5 <220>
 <223> Nanokor sekans

<400> 34

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Ser Leu Ser Asn Tyr
 20 25 30
 Val Leu Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
 35 40 45
 Ala Ala Ile Asn Trp Arg Gly Asp Ile Thr Ile Gly Pro Pro Asn Val
 50 55 60
 Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Gly Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Gly Ala Gly Thr Pro Leu Asn Pro Gly Ala Tyr Ile Tyr Asp Trp Ser
 100 105 110

Tyr Asp Tyr Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 35
<211> 30
<212> PRT
<213> Yapay Sekans

5 <220>
<223> Çerçeve sekansı

<400> 35

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Ser Ile Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Ser Leu Ser
20 25 30

10 <210> 36
<211> 30
<212> PRT
<213> Yapay Sekans

<220>
<223> Çerçeve sekans

15 <400> 36

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Ser Ile Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Ser Leu Ser
20 25 30

20 <210> 37
<211> 30
<212> PRT
<213> Yapay Sekans

<220>
<223> Çerçeve sekansı

<400> 37

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Ser Leu Ser
20 25 30

25 <210> 38
<211> 30
<212> PRT
<213> Yapay Sekans

<220>

<223> Çerçeve sekans

<400> 38

```
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1          5          10          15
Ser Leu Arg Ile Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Ser Leu Ser
          20          25          30
```

5 <210> 39

<211> 30

<212> PRT

<213> Yapay Sekans

<220>

10 <223> Çerçeve sekansı

<400> 39

```
Asp Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1          5          10          15
Ser Leu Arg Ile Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Ser Leu Ser
          20          25          30
```

<210> 40

<211> 30

15 <212> PRT

<213> Yapay Sekans

<220>

<223> Çerçeve sekansı

20 <400> 40

```
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1          5          10          15
Ser Leu Ser Ile Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Ser Leu Ser
          20          25          30
```

<210> 41

<211> 30

<212> PRT

<213> Yapay Sekans

25 <220>

<223> Çerçeve sekansı

<400> 41

Asp Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Ser Leu Ser
 20 25 30

<210> 42
 <211> 30
 <212> PRT
 <213> Yapay Sekans

5 <220>
 <223> Çerçeve sekans

<400> 42

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Ser Ile Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Ser Leu Ser
 20 25 30

10 <210> 43
 <211> 30
 <212> PRT
 <213> Yapay Sekans

<220>
 <223> Çerçeve sekans

15 <400> 43

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Ser Leu Ser
 20 25 30

20 <210> 44
 <211> 30
 <212> PRT
 <213> Yapay Sekans

<220>
 <223> Çerçeve sekansı

<400> 44

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Ser Leu Ser
 20 25 30

<210> 45
<211> 30
<212> PRT
<213> Yapay Sekans

5 <220>
<223> Çerçeve sekansı

<400> 45

```
Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1                               5                               10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Ser Leu Ser
                20                               25                               30
```

10 <210> 46
<211> 5
<212> PRT
<213> Yapay Sekans

<220>
<223> CDR sekansı

15 <400> 46

```
Asn Tyr Val Leu Gly
1                               5
```

20 <210> 47
<211> 14
<212> PRT
<213> Yapay Sekans

<220>
<223> Çerçeve sekansı

<400> 47

```
Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala
1                               5                               10
```

25 <210> 48
<211> 14
<212> PRT
<213> Yapay Sekans

30 <220>
<223> Çerçeve sekansı

<400> 48

```
Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val Ala
1                               5                               10
```

<210> 49
<211> 17

<212> PRT
<213> Yapay Sekans

<220>
<223> CDR sekansı

5 <400> 49

Ala Ile Asn Trp Arg Gly Asp Ile Thr Ile Gly Pro Pro Asn Val Glu
1 5 10 15
Gly

<210> 50
<211> 17
<212> PRT

10 <213> Yapay Sekans

<220>
<223> CDR sekansı

<400> 50

Ala Ile Asn Trp Arg Asp Asp Ile Thr Ile Gly Pro Pro Asn Val Glu
1 5 10 15
Gly

15 <210> 51
<211> 32
<212> PRT
<213> Yapay Sekans

<220>

20 <223> Çerçeve sekansı

<400> 51

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Gly Tyr Leu Gln
1 5 10 15
Met Asn Ser Leu Ala Pro Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Gly Ala
20 25 30

<210> 52
<211> 32
<212> PRT
<213> Yapay Sekans

25 <213> Yapay Sekans

<220>
<223> Çerçeve sekansı

<400> 52

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln
1 5 10 15

Met Asn Ser Leu Ala Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Gly Ala
20 25 30

<210> 53

<211> 32

<212> PRT

<213> Yapay Sekans

5 <220>

<223> Çerçeve sekans

<400> 53

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln
1 5 10 15

Met Asn Ser Leu Ala Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Gly Ala
20 25 30

<210> 54

10 <211> 32

<212> PRT

<213> Yapay Sekans

<220>

<223> Çerçeve sekansı

15 <400> 54

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln
1 5 10 15

Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Gly Ala
20 25 30

<210> 55

<211> 32

<212> PRT

20 <213> Yapay Sekans

<220>

<223> Çerçeve sekansı

<400> 55

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln
1 5 10 15

Met Asn Ser Leu Arg Pro Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Gly Ala
20 25 30

<210> 56
<211> 32
<212> PRT
<213> Yapay Sekans

5 <220>
<223> Çerçeve sekansı

<400> 56

```
Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln
1           5           10           15
Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Gly Ala
          20           25           30
```

10 <210> 57
<211> 32
<212> PRT
<213> Yapay Sekans

<220>
<223> Çerçeve sekansı

15 <400> 57

```
Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln
1           5           10           15
Met Asn Ser Leu Ala Pro Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Gly Ala
          20           25           30
```

20 <210> 58
<211> 32
<212> PRT
<213> Yapay Sekans

<220>
<223> Çerçeve sekansı

<400> 58

```
Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Gly Tyr Leu Gln
1           5           10           15
Met Asn Ser Leu Ala Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Gly Ala
          20           25           30
```

25 <210> 59
<211> 32
<212> PRT
<213> Yapay Sekans

30 <220>
<223> Çerçeve sekansı

<400> 59

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Gly Tyr Leu Gln
1 5 10 15

Met Asn Ser Leu Arg Pro Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Gly Ala
20 25 30

<210> 60

<211> 32

5 <212> PRT

<213> Yapay Sekans

<220>

<223> Çerçeve sekans⁻

10 <400> 60

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Gly Tyr Leu Gln
1 5 10 15

Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Gly Ala
20 25 30

<210> 61

<211> 17

<212> PRT

<213> Yapay Sekans

15 <220>

<223> CDR sekansı

<400> 61

Gly Thr Pro Leu Asn Pro Gly Ala Tyr Ile Tyr Asp Trp Ser Tyr Asp
1 5 10 15

Tyr

<210> 62

20 <211> 11

<212> PRT

<213> Yapay Sekans

<220>

<223> Çerçeve sekansı

25 <400> 62

Trp Gly Arg Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 63

<211> 11

<212> PRT

<213> Yapay Sekans

<220>

<223> Çerçeve sekans

5 <400> 63

Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser
1				5					10	

<210> 64

<211> 11

<212> PRT

<213> Yapay Sekans

10 <220>

<223> Çerçeve sekans⁻

<400> 64

Trp	Gly	Arg	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser
1				5					10	

<210> 65

15 <211> 408

<212> PRT

<213> Yapay Sekans

<220>

<223> Nanokor sekans

20 <400> 65

Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Ala	Gly	Gly
1				5					10					15	
Ser	Leu	Ser	Ile	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Gly	Ser	Leu	Ser	Asn	Tyr
			20					25					30		
Val	Leu	Gly	Trp	Phe	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Glu	Arg	Glu	Phe	Val
		35					40					45			
Ala	Ala	Ile	Asn	Trp	Arg	Gly	Asp	Ile	Thr	Ile	Gly	Pro	Pro	Asn	Val
	50					55					60				
Glu	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ala	Lys	Asn	Thr	Gly	Tyr
65					70					75					80
Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Ala	Pro	Asp	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
				85					90					95	
Gly	Ala	Gly	Thr	Pro	Leu	Asn	Pro	Gly	Ala	Tyr	Ile	Tyr	Asp	Trp	Ser
			100					105					110		
Tyr	Asp	Tyr	Trp	Gly	Arg	Gly	Thr	Gln	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly
		115					120					125			
Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Glu	Val	Gln
	130					135					140				
Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Ala	Gly	Gly	Ser	Leu	Ser

Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
405

<210> 66
<211> 384
<212> PRT
<213> Yapay Sekans

5 <220>
<223> Nanokor sekans

<400> 66

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Ser Ile Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Ser Leu Ser Asn Tyr
 20 25 30
 Val Leu Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
 35 40 45
 Ala Ala Ile Asn Trp Arg Gly Asp Ile Thr Ile Gly Pro Pro Asn Val
 50 55 60
 Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Gly Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Ala Pro Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Gly Ala Gly Thr Pro Leu Asn Pro Gly Ala Tyr Ile Tyr Asp Trp Ser
 100 105 110
 Tyr Asp Tyr Trp Gly Arg Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ala Ala
 115 120 125
 Ala Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly
 130 135 140
 Gly Ser Leu Ser Ile Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Ser Leu Ser Asn
 145 150 155 160
 Tyr Val Leu Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe
 165 170 175
 Val Ala Ala Ile Asn Trp Arg Gly Asp Ile Thr Ile Gly Pro Pro Asn
 180 185 190
 Val Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Gly

		195					200					205					
Tyr	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Ala	Pro	Asp	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr		
	210					215					220						
Cys	Gly	Ala	Gly	Thr	Pro	Leu	Asn	Pro	Gly	Ala	Tyr	Ile	Tyr	Asp	Trp		
	225				230					235					240		
Ser	Tyr	Asp	Tyr	Trp	Gly	Arg	Gly	Thr	Gln	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala		
				245					250					255			
Ala	Ala	Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Ala		
			260					265					270				
Gly	Gly	Ser	Leu	Ser	Ile	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Gly	Ser	Leu	Ser		
		275					280						285				
Asn	Tyr	Val	Leu	Gly	Trp	Phe	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Glu	Arg	Glu		
	290					295					300						
Phe	Val	Ala	Ala	Ile	Asn	Trp	Arg	Gly	Asp	Ile	Thr	Ile	Gly	Pro	Pro		
	305				310					315					320		
Asn	Val	Glu	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ala	Lys	Asn	Thr		
			325						330					335			
Gly	Tyr	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Ala	Pro	Asp	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr		
			340					345					350				
Tyr	Cys	Gly	Ala	Gly	Thr	Pro	Leu	Asn	Pro	Gly	Ala	Tyr	Ile	Tyr	Asp		
		355					360					365					
Trp	Ser	Tyr	Asp	Tyr	Trp	Gly	Arg	Gly	Thr	Gln	Val	Thr	Val	Ser	Ser		
	370					375					380						

<210> 67

<211> 396

<212> PRT

<213> Yapay Sekans

5 <220>

<223> Nanokor sekans :

<400> 67

Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Ala	Gly	Gly
1				5					10					15	
Ser	Leu	Ser	Ile	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Gly	Ser	Leu	Ser	Asn	Tyr
			20					25					30		

Val Leu Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
 35 40 45
 Ala Ala Ile Asn Trp Arg Gly Asp Ile Thr Ile Gly Pro Pro Asn Val
 50 55 60
 Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Gly Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Ala Pro Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Gly Ala Gly Thr Pro Leu Asn Pro Gly Ala Tyr Ile Tyr Asp Trp Ser
 100 105 110
 Tyr Asp Tyr Trp Gly Arg Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly
 115 120 125
 Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
 130 135 140
 Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly Ser Leu Ser Ile Ser Cys Ala Ala Ser
 145 150 155 160
 Gly Gly Ser Leu Ser Asn Tyr Val Leu Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro
 165 170 175
 Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Ala Ile Asn Trp Arg Gly Asp Ile
 180 185 190
 Thr Ile Gly Pro Pro Asn Val Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp
 195 200 205
 Asn Ala Lys Asn Thr Gly Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Ala Pro Asp
 210 215 220
 Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Gly Ala Gly Thr Pro Leu Asn Pro Gly
 225 230 235 240
 Ala Tyr Ile Tyr Asp Trp Ser Tyr Asp Tyr Trp Gly Arg Gly Thr Gln
 245 250 255
 Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val
 260 265 270
 Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly Ser Leu

	275		280		285														
Ser	Ile	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Gly	Ser	Leu	Ser	Asn	Tyr	Val	Leu				
	290					295					300								
Gly	Trp	Phe	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Glu	Arg	Glu	Phe	Val	Ala	Ala				
305					310					315					320				
Ile	Asn	Trp	Arg	Gly	Asp	Ile	Thr	Ile	Gly	Pro	Pro	Asn	Val	Glu	Gly				
				325					330					335					
Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ala	Lys	Asn	Thr	Gly	Tyr	Leu	Gln				
			340					345					350						
Met	Asn	Ser	Leu	Ala	Pro	Asp	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gly	Ala				
		355					360					365							
Gly	Thr	Pro	Leu	Asn	Pro	Gly	Ala	Tyr	Ile	Tyr	Asp	Trp	Ser	Tyr	Asp				
	370					375					380								
Tyr	Trp	Gly	Arg	Gly	Thr	Gln	Val	Thr	Val	Ser	Ser								
385					390					395									

<210> 68
 <211> 418
 <212> PRT
 <213> Yapay Sekans

5 <220>
 <223> Nanokor sekans

<400> 68

Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Ala	Gly	Gly
1				5					10					15	
Ser	Leu	Ser	Ile	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Gly	Ser	Leu	Ser	Asn	Tyr
			20					25					30		
Val	Leu	Gly	Trp	Phe	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Glu	Arg	Glu	Phe	Val
		35					40					45			
Ala	Ala	Ile	Asn	Trp	Arg	Gly	Asp	Ile	Thr	Ile	Gly	Pro	Pro	Asn	Val
	50					55					60				
Glu	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ala	Lys	Asn	Thr	Gly	Tyr
65					70					75					80
Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Ala	Pro	Asp	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
				85					90					95	

Gly Ala Gly Thr Pro Leu Asn Pro Gly Ala Tyr Ile Tyr Asp Trp Ser
 100 105 110

Tyr Asp Tyr Trp Gly Arg Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly
 115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
 130 135 140

Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala
 145 150 155 160

Gly Gly Ser Leu Ser Ile Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Ser Leu Ser
 165 170 175

Asn Tyr Val Leu Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu
 180 185 190

Phe Val Ala Ala Ile Asn Trp Arg Gly Asp Ile Thr Ile Gly Pro Pro
 195 200 205

Asn Val Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr
 210 215 220

Gly Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Ala Pro Asp Asp Thr Ala Val Tyr
 225 230 235 240

Tyr Cys Gly Ala Gly Thr Pro Leu Asn Pro Gly Ala Tyr Ile Tyr Asp
 245 250 255

Trp Ser Tyr Asp Tyr Trp Gly Arg Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
 260 265 270

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
 275 280 285

Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val
 290 295 300

Gln Ala Gly Gly Ser Leu Ser Ile Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Ser
 305 310 315 320

Leu Ser Asn Tyr Val Leu Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu
 325 330 335

Arg Glu Phe Val Ala Ala Ile Asn Trp Arg Gly Asp Ile Thr Ile Gly

				340						345					350
Pro	Pro	Asn	Val	Glu	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ala	Lys
		355					360					365			
Asn	Thr	Gly	Tyr	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Ala	Pro	Asp	Asp	Thr	Ala
	370					375					380				
Val	Tyr	Tyr	Cys	Gly	Ala	Gly	Thr	Pro	Leu	Asn	Pro	Gly	Ala	Tyr	Ile
385					390					395					400
Tyr	Asp	Trp	Ser	Tyr	Asp	Tyr	Trp	Gly	Arg	Gly	Thr	Gln	Val	Thr	Val
				405					410					415	
Ser	Ser														

<210> 69
 <211> 408
 <212> PRT
 <213> Yapay Sekans

5 <220>
 <223> Nanokor sekans :

 <400> 69

Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Ala	Gly	Gly
1				5					10					15	
Ser	Leu	Ser	Ile	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Gly	Ser	Leu	Ser	Asn	Tyr
			20					25					30		
Val	Leu	Gly	Trp	Phe	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Glu	Arg	Glu	Phe	Val
		35					40					45			
Ala	Ala	Ile	Asn	Trp	Arg	Gly	Asp	Ile	Thr	Ile	Gly	Pro	Pro	Asn	Val
	50					55					60				
Glu	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ala	Lys	Asn	Thr	Gly	Tyr
65					70					75					80
Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Ala	Pro	Asp	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
				85					90					95	
Gly	Ala	Gly	Thr	Pro	Leu	Asn	Pro	Gly	Ala	Tyr	Ile	Tyr	Asp	Trp	Ser
			100					105					110		
Tyr	Asp	Tyr	Trp	Gly	Arg	Gly	Thr	Gln	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly
		115					120					125			

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln
 130 135 140

Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly Ser Leu Ser
 145 150 155 160

Ile Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Ser Leu Ser Asn Tyr Val Leu Gly
 165 170 175

Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Ala Ile
 180 185 190

Asn Trp Arg Gly Asp Ile Thr Ile Gly Pro Pro Asn Val Glu Gly Arg
 195 200 205

Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Gly Tyr Leu Gln Met
 210 215 220

Asn Ser Leu Ala Pro Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Gly Ala Gly
 225 230 235 240

Thr Pro Leu Asn Pro Gly Ala Tyr Ile Tyr Asp Trp Ser Tyr Asp Tyr
 245 250 255

Trp Gly Arg Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 260 265 270

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu
 275 280 285

Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys
 290 295 300

Ala Ala Ser Gly Leu Thr Leu Asp Tyr Tyr Ala Leu Gly Trp Phe Arg
 305 310 315 320

Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Val Ser Cys Ile Ser Ser Ser
 325 330 335

Asp His Ser Thr Thr Tyr Thr Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile
 340 345 350

Ser Trp Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu
 355 360 365

Lys Pro Gly Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Ala Asp Pro Ala Leu

	370						375									380	
	Gly	Cys	Tyr	Ser	Gly	Ser	Tyr	Tyr	Pro	Arg	Tyr	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	
	385						390				395					400	
	Gly	Thr	Gln	Val	Thr	Val	Ser	Ser									
																	405

<210> 70

<211> 408

<212> PRT

<213> Yapay Sekans

5 <220>

<223> Nanokor sekans

<400> 70

Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Ala	Gly	Gly	1	5	10	15
Ser	Leu	Ser	Ile	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Gly	Ser	Leu	Ser	Asn	Tyr	20	25	30	
Val	Leu	Gly	Trp	Phe	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Glu	Arg	Glu	Phe	Val	35	40	45	
Ala	Ala	Ile	Asn	Trp	Arg	Gly	Asp	Ile	Thr	Ile	Gly	Pro	Pro	Asn	Val	50	55	60	
Glu	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ala	Lys	Asn	Thr	Gly	Tyr	65	70	75	80
Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Ala	Pro	Asp	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	85	90	95	
Gly	Ala	Gly	Thr	Pro	Leu	Asn	Pro	Gly	Ala	Tyr	Ile	Tyr	Asp	Trp	Ser	100	105	110	
Tyr	Asp	Tyr	Trp	Gly	Arg	Gly	Thr	Gln	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	115	120	125	
Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Glu	Val	Gln	130	135	140	
Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly	Ser	Leu	Arg	145	150	155	160
Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Leu	Thr	Leu	Asp	Tyr	Tyr	Ala	Leu	Gly	165	170	175	

Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Val Ser Cys Ile
 180 185 190
 Ser Ser Ser Asp His Ser Thr Thr Tyr Thr Asp Ser Val Lys Gly Arg
 195 200 205
 Phe Thr Ile Ser Trp Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met
 210 215 220
 Asn Ser Leu Lys Pro Gly Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Ala Asp
 225 230 235 240
 Pro Ala Leu Gly Cys Tyr Ser Gly Ser Tyr Tyr Pro Arg Tyr Asp Tyr
 245 250 255
 Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 260 265 270
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu
 275 280 285
 Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly Ser Leu Ser Ile Ser Cys
 290 295 300
 Ala Ala Ser Gly Gly Ser Leu Ser Asn Tyr Val Leu Gly Trp Phe Arg
 305 310 315 320
 Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Ala Ile Asn Trp Arg
 325 330 335
 Gly Asp Ile Thr Ile Gly Pro Pro Asn Val Glu Gly Arg Phe Thr Ile
 340 345 350
 Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Gly Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu
 355 360 365
 Ala Pro Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Gly Ala Gly Thr Pro Leu
 370 375 380
 Asn Pro Gly Ala Tyr Ile Tyr Asp Trp Ser Tyr Asp Tyr Trp Gly Arg
 385 390 395 400
 Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
 405

<210> 71

<211> 408

<212> PRT
<213> Yapay Sekans

<220>
<223> Nanokor sekans□

5 <400> 71

Asp 1	Val	Gln	Leu	Val 5	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly 10	Leu	Val	Gln	Ala	Gly 15	Gly
Ser	Leu	Ser	Ile 20	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser 25	Gly	Gly	Ser	Leu	Ser 30	Asn	Tyr
Val	Leu	Gly 35	Trp	Phe	Arg	Gln	Ala 40	Pro	Gly	Lys	Glu	Arg 45	Glu	Phe	Val
Ala	Ala 50	Ile	Asn	Trp	Arg	Gly 55	Asp	Ile	Thr	Ile	Gly 60	Pro	Pro	Asn	Val
Glu 65	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile 70	Ser	Arg	Asp	Asn	Ala 75	Lys	Asn	Thr	Gly	Tyr 80
Leu	Gln	Met	Asn 85	Ser	Leu	Ala	Pro	Asp	Asp 90	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr 95	Cys
Gly	Ala	Gly	Thr 100	Pro	Leu	Asn	Pro	Gly 105	Ala	Tyr	Ile	Tyr	Asp 110	Trp	Ser
Tyr	Asp	Tyr 115	Trp	Gly	Arg	Gly	Thr 120	Gln	Val	Thr	Val	Ser 125	Ser	Gly	Gly
Gly	Gly 130	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly 135	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly 140	Ser	Glu	Val	Gln
Leu 145	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly 150	Leu	Val	Gln	Ala 155	Gly	Gly	Ser	Leu	Ser 160
Ile	Ser	Cys	Ala	Ala 165	Ser	Gly	Gly	Ser	Leu 170	Ser	Asn	Tyr	Val	Leu 175	Gly
Trp	Phe	Arg	Gln 180	Ala	Pro	Gly	Lys	Glu 185	Arg	Glu	Phe	Val	Ala 190	Ala	Ile
Asn	Trp	Arg 195	Gly	Asp	Ile	Thr	Ile 200	Gly	Pro	Pro	Asn	Val 205	Glu	Gly	Arg
Phe	Thr 210	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn 215	Ala	Lys	Asn	Thr	Gly 220	Tyr	Leu	Gln	Met

Asn Ser Leu Ala Pro Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Gly Ala Gly
 225 230 235 240
 Thr Pro Leu Asn Pro Gly Ala Tyr Ile Tyr Asp Trp Ser Tyr Asp Tyr
 245 250 255
 Trp Gly Arg Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 260 265 270
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu
 275 280 285
 Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly Ser Leu Ser Ile Ser Cys
 290 295 300
 Ala Ala Ser Gly Gly Ser Leu Ser Asn Tyr Val Leu Gly Trp Phe Arg
 305 310 315 320
 Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Ala Ile Asn Trp Arg
 325 330 335
 Gly Asp Ile Thr Ile Gly Pro Pro Asn Val Glu Gly Arg Phe Thr Ile
 340 345 350
 Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Gly Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu
 355 360 365
 Ala Pro Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Gly Ala Gly Thr Pro Leu
 370 375 380
 Asn Pro Gly Ala Tyr Ile Tyr Asp Trp Ser Tyr Asp Tyr Trp Gly Arg
 385 390 395 400
 Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
 405

<210> 72
 <211> 408
 <212> PRT
 <213> Yapay Sekans

5 <220>
 <223> Nanokor sekans

<400> 72

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Ile Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Ser Leu Ser Asn Tyr
 20 25 30
 Val Leu Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val
 35 40 45
 Ala Ala Ile Asn Trp Arg Gly Asp Ile Thr Ile Gly Pro Pro Asn Val
 50 55 60
 Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Gly Ala Gly Thr Pro Leu Asn Pro Gly Ala Tyr Ile Tyr Asp Trp Ser
 100 105 110
 Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly
 115 120 125
 Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln
 130 135 140
 Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg
 145 150 155 160
 Ile Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Ser Leu Ser Asn Tyr Val Leu Gly
 165 170 175
 Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val Ala Ala Ile
 180 185 190
 Asn Trp Arg Gly Asp Ile Thr Ile Gly Pro Pro Asn Val Glu Gly Arg
 195 200 205
 Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met
 210 215 220
 Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Gly Ala Gly
 225 230 235 240
 Thr Pro Leu Asn Pro Gly Ala Tyr Ile Tyr Asp Trp Ser Tyr Asp Tyr
 245 250 255
 Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 260 265 270

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu
 275 280 285
 Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Ile Ser Cys
 290 295 300
 Ala Ala Ser Gly Gly Ser Leu Ser Asn Tyr Val Leu Gly Trp Phe Arg
 305 310 315 320
 Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val Ala Ala Ile Asn Trp Arg
 325 330 335
 Gly Asp Ile Thr Ile Gly Pro Pro Asn Val Glu Gly Arg Phe Thr Ile
 340 345 350
 Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu
 355 360 365
 Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Gly Ala Gly Thr Pro Leu
 370 375 380
 Asn Pro Gly Ala Tyr Ile Tyr Asp Trp Ser Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln
 385 390 395 400
 Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 405

<210> 73
 <211> 408
 <212> PRT
 <213> Yapay Sekans

5 <220>
 <223> Nanokor sekans

<400> 73

Asp Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Ile Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Ser Leu Ser Asn Tyr
 20 25 30
 Val Leu Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val
 35 40 45
 Ala Ala Ile Asn Trp Arg Gly Asp Ile Thr Ile Gly Pro Pro Asn Val
 50 55 60

Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Gly Ala Gly Thr Pro Leu Asn Pro Gly Ala Tyr Ile Tyr Asp Trp Ser
 100 105 110
 Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly
 115 120 125
 Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln
 130 135 140
 Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg
 145 150 155 160
 Ile Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Ser Leu Ser Asn Tyr Val Leu Gly
 165 170 175
 Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val Ala Ala Ile
 180 185 190
 Asn Trp Arg Gly Asp Ile Thr Ile Gly Pro Pro Asn Val Glu Gly Arg
 195 200 205
 Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met
 210 215 220
 Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Gly Ala Gly
 225 230 235 240
 Thr Pro Leu Asn Pro Gly Ala Tyr Ile Tyr Asp Trp Ser Tyr Asp Tyr
 245 250 255
 Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 260 265 270
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu
 275 280 285
 Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Ile Ser Cys
 290 295 300
 Ala Ala Ser Gly Gly Ser Leu Ser Asn Tyr Val Leu Gly Trp Phe Arg
 305 310 315 320

Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val Ala Ala Ile Asn Trp Arg
 325 330 335
 Gly Asp Ile Thr Ile Gly Pro Pro Asn Val Glu Gly Arg Phe Thr Ile
 340 345
 Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu
 355 360 365
 Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Gly Ala Gly Thr Pro Leu
 370 375 380
 Asn Pro Gly Ala Tyr Ile Tyr Asp Trp Ser Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln
 385 390 395 400
 Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 405

<210> 74
 <211> 408
 <212> PRT
 <213> Yapay Sekans

5 <220>
 <223> Nanokor sekans

<400> 74

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Ser Leu Ser Asn Tyr
 20 25 30
 Val Leu Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val
 35 40 45
 Ala Ala Ile Asn Trp Arg Asp Asp Ile Thr Ile Gly Pro Pro Asn Val
 50 55 60
 Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Gly Ala Gly Thr Pro Leu Asn Pro Gly Ala Tyr Ile Tyr Asp Trp Ser
 100 105 110

Tyr	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	
		115					120					125				
Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Glu	Val	Gln	
	130					135					140					
Leu	Leu	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly	Ser	Leu	Arg	
145					150					155					160	
Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Gly	Ser	Leu	Ser	Asn	Tyr	Val	Leu	Gly	
				165					170					175		
Trp	Phe	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Arg	Glu	Phe	Val	Ala	Ala	Ile	
			180					185					190			
Asn	Trp	Arg	Asp	Asp	Ile	Thr	Ile	Gly	Pro	Pro	Asn	Val	Glu	Gly	Arg	
		195					200					205				
Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ala	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr	Leu	Gln	Met	
	210					215					220					
Asn	Ser	Leu	Arg	Pro	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gly	Ala	Gly	
225					230					235					240	
Thr	Pro	Leu	Asn	Pro	Gly	Ala	Tyr	Ile	Tyr	Asp	Trp	Ser	Tyr	Asp	Tyr	
				245					250					255		
Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	
			260					265						270		
Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Glu	Val	Gln	Leu	Leu	Glu	
		275					280					285				
Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	
	290					295					300					
Ala	Ala	Ser	Gly	Gly	Ser	Leu	Ser	Asn	Tyr	Val	Leu	Gly	Trp	Phe	Arg	
305					310					315					320	
Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Arg	Glu	Phe	Val	Ala	Ala	Ile	Asn	Trp	Arg	
				325					330					335		
Asp	Asp	Ile	Thr	Ile	Gly	Pro	Pro	Asn	Val	Glu	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	
			340					345					350			
Ser	Arg	Asp	Asn	Ala	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	
	355						360					365				

Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Gly Ala Gly Thr Pro Leu
 370 375 380

Asn Pro Gly Ala Tyr Ile Tyr Asp Trp Ser Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln
 385 390 395 400

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 405

<210> 75
 <211> 408
 <212> PRT
 <213> Yapay Sekans

5 <220>
 <223> Nanokor sekans

<400> 75

Asp Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Ser Leu Ser Asn Tyr
 20 25 30

Val Leu Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val
 35 40 45

Ala Ala Ile Asn Trp Arg Asp Asp Ile Thr Ile Gly Pro Pro Asn Val
 50 55 60

Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Gly Ala Gly Thr Pro Leu Asn Pro Gly Ala Tyr Ile Tyr Asp Trp Ser
 100 105 110

Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly
 115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln
 130 135 140

Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg
 145 150 155 160

Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Ser Leu Ser Asn Tyr Val Leu Gly
 165 170 175
 Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val Ala Ala Ile
 180 185 190
 Asn Trp Arg Asp Asp Ile Thr Ile Gly Pro Pro Asn Val Glu Gly Arg
 195 200 205
 Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met
 210 215 220
 Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Gly Ala Gly
 225 230 235 240
 Thr Pro Leu Asn Pro Gly Ala Tyr Ile Tyr Asp Trp Ser Tyr Asp Tyr
 245 250 255
 Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 260 265 270
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu
 275 280 285
 Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys
 290 295 300
 Ala Ala Ser Gly Gly Ser Leu Ser Asn Tyr Val Leu Gly Trp Phe Arg
 305 310 315 320
 Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val Ala Ala Ile Asn Trp Arg
 325 330 335
 Asp Asp Ile Thr Ile Gly Pro Pro Asn Val Glu Gly Arg Phe Thr Ile
 340 345 350
 Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu
 355 360 365
 Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Gly Ala Gly Thr Pro Leu
 370 375 380
 Asn Pro Gly Ala Tyr Ile Tyr Asp Trp Ser Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln
 385 390 395 400
 Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 405

<210> 76
 <211> 408
 <212> PRT
 <213> Yapay Sekans

5 <220>
 <223> Nanokor sekans

<400> 76

Glu	Val	Gln	Leu	Leu	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly
1				5					10					15	
Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Gly	Ser	Leu	Ser	Asn	Tyr
			20					25					30		
Val	Leu	Gly	Trp	Phe	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Arg	Glu	Phe	Val
		35					40				45				
Ala	Ala	Ile	Asn	Trp	Arg	Gly	Asp	Ile	Thr	Ile	Gly	Pro	Pro	Asn	Val
	50					55					60				
Glu	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr
65					70					75					80
Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Pro	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
				85					90					95	
Gly	Ala	Gly	Thr	Pro	Leu	Asn	Pro	Gly	Ala	Tyr	Ile	Tyr	Asp	Trp	Ser
			100					105					110		
Tyr	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly
		115					120						125		
Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Glu	Val	Gln
	130					135					140				
Leu	Leu	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly	Ser	Leu	Arg
145					150					155					160
Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Gly	Ser	Leu	Ser	Asn	Tyr	Val	Leu	Gly
				165					170					175	
Trp	Phe	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Arg	Glu	Phe	Val	Ala	Ala	Ile
			180					185					190		
Asn	Trp	Arg	Gly	Asp	Ile	Thr	Ile	Gly	Pro	Pro	Asn	Val	Glu	Gly	Arg
		195					200					205			

Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr	Leu	Gln	Met
	210					215					220				
Asn	Ser	Leu	Arg	Pro	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gly	Ala	Gly
225					230					235					240
Thr	Pro	Leu	Asn	Pro	Gly	Ala	Tyr	Ile	Tyr	Asp	Trp	Ser	Tyr	Asp	Tyr
				245					250					255	
Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser
			260					265					270		
Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Glu	Val	Gln	Leu	Leu	Glu
		275					280					285			
Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys
	290					295					300				
Ala	Ala	Ser	Gly	Gly	Ser	Leu	Ser	Asn	Tyr	Val	Leu	Gly	Trp	Phe	Arg
305					310					315					320
Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Arg	Glu	Phe	Val	Ala	Ala	Ile	Asn	Trp	Arg
				325					330					335	
Gly	Asp	Ile	Thr	Ile	Gly	Pro	Pro	Asn	Val	Glu	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile
			340					345					350		
Ser	Arg	Asp	Asn	Ser	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu
		355					360						365		
Arg	Pro	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gly	Ala	Gly	Thr	Pro	Leu
	370					375					380				
Asn	Pro	Gly	Ala	Tyr	Ile	Tyr	Asp	Trp	Ser	Tyr	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln
385					390					395					400
Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser								
				405											

<210> 77

<211> 408

<212> PRT

<213> Yapay Sekans

5 <220>

<223> Nanokor sekans .

<400> 77

Asp 1	Val	Gln	Leu	Leu 5	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly 15	Gly
Ser	Leu	Arg	Leu 20	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Gly	Ser	Leu	Ser 30	Asn	Tyr
Val	Leu	Gly 35	Trp	Phe	Arg	Gln	Ala 40	Pro	Gly	Lys	Gly 45	Arg	Glu	Phe	Val
Ala 50	Ala	Ile	Asn	Trp	Arg	Gly 55	Asp	Ile	Thr	Ile	Gly 60	Pro	Pro	Asn	Val
Glu 65	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile 70	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser 75	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr 80
Leu	Gln	Met	Asn	Ser 85	Leu	Arg	Pro	Glu	Asp 90	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr 95	Cys
Gly	Ala	Gly	Thr 100	Pro	Leu	Asn	Pro	Gly 105	Ala	Tyr	Ile	Tyr	Asp 110	Trp	Ser
Tyr	Asp	Tyr 115	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr 120	Leu	Val	Thr	Val	Ser 125	Ser	Gly	Gly
Gly	Gly 130	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly 135	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly 140	Ser	Glu	Val	Gln
Leu 145	Leu	Glu	Ser	Gly	Gly 150	Gly	Leu	Val	Gln	Pro 155	Gly	Gly	Ser	Leu	Arg 160
Leu	Ser	Cys	Ala	Ala 165	Ser	Gly	Gly	Ser	Leu 170	Ser	Asn	Tyr	Val	Leu 175	Gly
Trp	Phe	Arg	Gln 180	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly 185	Arg	Glu	Phe	Val	Ala 190	Ala	Ile
Asn	Trp	Arg 195	Gly	Asp	Ile	Thr	Ile 200	Gly	Pro	Pro	Asn	Val 205	Glu	Gly	Arg
Phe	Thr 210	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser 215	Lys	Asn	Thr	Leu 220	Tyr	Leu	Gln	Met
Asn 225	Ser	Leu	Arg	Pro	Glu 230	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr 235	Tyr	Cys	Gly	Ala	Gly 240
Thr	Pro	Leu	Asn	Pro 245	Gly	Ala	Tyr	Ile	Tyr 250	Asp	Trp	Ser	Tyr	Asp 255	Tyr

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 260 265 270
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu
 275 280 285
 Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys
 290 295 300
 Ala Ala Ser Gly Gly Ser Leu Ser Asn Tyr Val Leu Gly Trp Phe Arg
 305 310 315 320
 Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val Ala Ala Ile Asn Trp Arg
 325 330 335
 Gly Asp Ile Thr Ile Gly Pro Pro Asn Val Glu Gly Arg Phe Thr Ile
 340 345 350
 Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu
 355 360 365
 Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Gly Ala Gly Thr Pro Leu
 370 375 380
 Asn Pro Gly Ala Tyr Ile Tyr Asp Trp Ser Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln
 385 390 395 400
 Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 405

<210> 78
 <211> 408
 <212> PRT
 <213> Yapay Sekans

5 <220>
 <223> Nanokor sekans⁻

<400> 78

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Ser Leu Ser Asn Tyr
 20 25 30
 Val Leu Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val
 35 40 45

Ala Ala Ile Asn Trp Arg Asp Asp Ile Thr Ile Gly Pro Pro Asn Val
50 55 60

Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Gly Ala Gly Thr Pro Leu Asn Pro Gly Ala Tyr Ile Tyr Asp Trp Ser
100 105 110

Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly
115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln
130 135 140

Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg
145 150 155 160

Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Ser Leu Ser Asn Tyr Val Leu Gly
165 170 175

Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val Ala Ala Ile
180 185 190

Asn Trp Arg Asp Asp Ile Thr Ile Gly Pro Pro Asn Val Glu Gly Arg
195 200 205

Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met
210 215 220

Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Gly Ala Gly
225 230 235 240

Thr Pro Leu Asn Pro Gly Ala Tyr Ile Tyr Asp Trp Ser Tyr Asp Tyr
245 250 255

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser
260 265 270

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu
275 280 285

Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys
290 295 300

Ala Ala Ser Gly Gly Ser Leu Ser Asn Tyr Val Leu Gly Trp Phe Arg
305 310 315 320

Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val Ala Ala Ile Asn Trp Arg
325 330 335

Asp Asp Ile Thr Ile Gly Pro Pro Asn Val Glu Gly Arg Phe Thr Ile
340 345 350

Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu
355 360 365

Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Gly Ala Gly Thr Pro Leu
370 375 380

Asn Pro Gly Ala Tyr Ile Tyr Asp Trp Ser Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln
385 390 395 400

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
405

<210> 79
<211> 408
<212> PRT
<213> Yapay Sekans

5 <220>
<223> Nanokor sekans_

<400> 79

Asp Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Ser Leu Ser Asn Tyr
20 25 30

Val Leu Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ala Ala Ile Asn Trp Arg Asp Asp Ile Thr Ile Gly Pro Pro Asn Val
50 55 60

Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Gly Ala Gly Thr Pro Leu Asn Pro Gly Ala Tyr Ile Tyr Asp Trp Ser
 100 105 110
 Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly
 115 120 125
 Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln
 130 135 140
 Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg
 145 150 155 160
 Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Ser Leu Ser Asn Tyr Val Leu Gly
 165 170 175
 Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val Ala Ala Ile
 180 185 190
 Asn Trp Arg Asp Asp Ile Thr Ile Gly Pro Pro Asn Val Glu Gly Arg
 195 200 205
 Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met
 210 215 220
 Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Gly Ala Gly
 225 230 235 240
 Thr Pro Leu Asn Pro Gly Ala Tyr Ile Tyr Asp Trp Ser Tyr Asp Tyr
 245 250 255
 Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 260 265 270
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu
 275 280 285
 Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys
 290 295 300
 Ala Ala Ser Gly Gly Ser Leu Ser Asn Tyr Val Leu Gly Trp Phe Arg
 305 310 315 320
 Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val Ala Ala Ile Asn Trp Arg
 325 330 335
 Asp Asp Ile Thr Ile Gly Pro Pro Asn Val Glu Gly Arg Phe Thr Ile
 340 345 350

Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu
355 360 365

Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Gly Ala Gly Thr Pro Leu
370 375 380

Asn Pro Gly Ala Tyr Ile Tyr Asp Trp Ser Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln
385 390 395 400

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
405

<210> 80
<211> 408
<212> PRT
<213> Yapay Sekans

5 <220>
<223> Nanokor sekans

<400> 80

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Ser Leu Ser Asn Tyr
20 25 30

Val Leu Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ala Ala Ile Asn Trp Arg Gly Asp Ile Thr Ile Gly Pro Pro Asn Val
50 55 60

Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Gly Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Gly Ala Gly Thr Pro Leu Asn Pro Gly Ala Tyr Ile Tyr Asp Trp Ser
100 105 110

Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly
115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln
130 135 140

Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg
 145 150 155 160
 Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Ser Leu Ser Asn Tyr Val Leu Gly
 165 170 175
 Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Ala Ile
 180 185 190
 Asn Trp Arg Gly Asp Ile Thr Ile Gly Pro Pro Asn Val Glu Gly Arg
 195 200 205
 Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Gly Tyr Leu Gln Met
 210 215 220
 Asn Ser Leu Arg Pro Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Gly Ala Gly
 225 230 235 240
 Thr Pro Leu Asn Pro Gly Ala Tyr Ile Tyr Asp Trp Ser Tyr Asp Tyr
 245 250 255
 Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 260 265 270
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu
 275 280 285
 Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys
 290 295 300
 Ala Ala Ser Gly Gly Ser Leu Ser Asn Tyr Val Leu Gly Trp Phe Arg
 305 310 315 320
 Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Ala Ile Asn Trp Arg
 325 330 335
 Gly Asp Ile Thr Ile Gly Pro Pro Asn Val Glu Gly Arg Phe Thr Ile
 340 345 350
 Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Gly Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu
 355 360 365
 Arg Pro Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Gly Ala Gly Thr Pro Leu
 370 375 380
 Asn Pro Gly Ala Tyr Ile Tyr Asp Trp Ser Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln
 385 390 395 400

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
405

<210> 81
<211> 408
<212> PRT
<213> Yapay Sekans

5 <220>
<223> Nanokor sekans

<400> 81

Asp	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly	
1				5					10					15		
Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Gly	Ser	Leu	Ser	Asn	Tyr	
			20					25					30			
Val	Leu	Gly	Trp	Phe	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Glu	Arg	Glu	Phe	Val	
		35					40					45				
Ala	Ala	Ile	Asn	Trp	Arg	Gly	Asp	Ile	Thr	Ile	Gly	Pro	Pro	Asn	Val	
	50					55					60					
Glu	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ala	Lys	Asn	Thr	Gly	Tyr	
65					70					75					80	
Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Pro	Asp	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	
				85					90					95		
Gly	Ala	Gly	Thr	Pro	Leu	Asn	Pro	Gly	Ala	Tyr	Ile	Tyr	Asp	Trp	Ser	
			100					105					110			
Tyr	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	
		115					120						125			
Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Glu	Val	Gln	
	130					135					140					
Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly	Ser	Leu	Arg	
145					150					155					160	
Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Gly	Ser	Leu	Ser	Asn	Tyr	Val	Leu	Gly	
				165					170					175		
Trp	Phe	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Glu	Arg	Glu	Phe	Val	Ala	Ala	Ile	
			180					185					190			

Asn Trp Arg Gly Asp Ile Thr Ile Gly Pro Pro Asn Val Glu Gly Arg
 195 200 205
 Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Gly Tyr Leu Gln Met
 210 215 220
 Asn Ser Leu Arg Pro Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Gly Ala Gly
 225 230 235 240
 Thr Pro Leu Asn Pro Gly Ala Tyr Ile Tyr Asp Trp Ser Tyr Asp Tyr
 245 250 255
 Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 260 265 270
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu
 275 280 285
 Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys
 290 295 300
 Ala Ala Ser Gly Gly Ser Leu Ser Asn Tyr Val Leu Gly Trp Phe Arg
 305 310 315 320
 Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Ala Ile Asn Trp Arg
 325 330 335
 Gly Asp Ile Thr Ile Gly Pro Pro Asn Val Glu Gly Arg Phe Thr Ile
 340 345 350
 Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Gly Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu
 355 360 365
 Arg Pro Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Gly Ala Gly Thr Pro Leu
 370 375 380
 Asn Pro Gly Ala Tyr Ile Tyr Asp Trp Ser Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln
 385 390 395 400
 Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 405

<210> 82
 <211> 408
 <212> PRT
 <213> Yapay Sekans

5 <220>

<223> Nanokor sekans□

<400> 82

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Ser Leu Ser Asn Tyr
 20 25 30
 Val Leu Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
 35 40 45
 Ala Ala Ile Asn Trp Arg Gly Asp Ile Thr Ile Gly Pro Pro Asn Val
 50 55 60
 Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Gly Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Gly Ala Gly Thr Pro Leu Asn Pro Gly Ala Tyr Ile Tyr Asp Trp Ser
 100 105 110
 Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly
 115 120 125
 Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln
 130 135 140
 Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg
 145 150 155 160
 Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Ser Leu Ser Asn Tyr Val Leu Gly
 165 170 175
 Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Ala Ile
 180 185 190
 Asn Trp Arg Gly Asp Ile Thr Ile Gly Pro Pro Asn Val Glu Gly Arg
 195 200 205
 Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Gly Tyr Leu Gln Met
 210 215 220
 Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Gly Ala Gly
 225 230 235 240

Thr Pro Leu Asn Pro Gly Ala Tyr Ile Tyr Asp Trp Ser Tyr Asp Tyr
 245 250 255
 Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 260 265 270
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu
 275 280 285
 Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys
 290 295 300
 Ala Ala Ser Gly Gly Ser Leu Ser Asn Tyr Val Leu Gly Trp Phe Arg
 305 310 315 320
 Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Ala Ile Asn Trp Arg
 325 330 335
 Gly Asp Ile Thr Ile Gly Pro Pro Asn Val Glu Gly Arg Phe Thr Ile
 340 345 350
 Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Gly Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu
 355 360 365
 Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Gly Ala Gly Thr Pro Leu
 370 375 380
 Asn Pro Gly Ala Tyr Ile Tyr Asp Trp Ser Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln
 385 390 395 400
 Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 405

<210> 83
 <211> 408
 <212> PRT
 <213> Yapay Sekans

5 <220>
 <223> Nanokor sekans

<400> 83

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Ser Leu Ser Asn Tyr
 20 25 30
Val Leu Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val

Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys
290 295 300

Ala Ala Ser Gly Gly Ser Leu Ser Asn Tyr Val Leu Gly Trp Phe Arg
305 310 315 320

Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Ala Ile Asn Trp Arg
325 330 335

Gly Asp Ile Thr Ile Gly Pro Pro Asn Val Glu Gly Arg Phe Thr Ile
340 345 350

Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Gly Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu
355 360 365

Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Gly Ala Gly Thr Pro Leu
370 375 380

Asn Pro Gly Ala Tyr Ile Tyr Asp Trp Ser Tyr Asp Tyr Trp Gly Arg
385 390 395 400

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
405

<210> 84

<211> 408

<212> PRT

<213> Yapay Sekans

5 <220>

<223> Nanokor sekans

<400> 84

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Ser Leu Ser Asn Tyr
 20 25 30
 Val Leu Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
 35 40 45
 Ala Ala Ile Asn Trp Arg Gly Asp Ile Thr Ile Gly Pro Pro Asn Val
 50 55 60
 Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Gly Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

					85					90					95
Gly	Ala	Gly	Thr	Pro	Leu	Asn	Pro	Gly	Ala	Tyr	Ile	Tyr	Asp	Trp	Ser
			100					105					110		
Tyr	Asp	Tyr	Trp	Gly	Arg	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly
		115					120					125			
Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Glu	Val	Gln
	130					135					140				
Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly	Ser	Leu	Arg
145					150					155					160
Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Gly	Ser	Leu	Ser	Asn	Tyr	Val	Leu	Gly
				165					170					175	
Trp	Phe	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Glu	Arg	Glu	Phe	Val	Ala	Ala	Ile
			180					185					190		
Asn	Trp	Arg	Gly	Asp	Ile	Thr	Ile	Gly	Pro	Pro	Asn	Val	Glu	Gly	Arg
		195					200					205			
Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ala	Lys	Asn	Thr	Gly	Tyr	Leu	Gln	Met
	210					215					220				
Asn	Ser	Leu	Arg	Pro	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gly	Ala	Gly
225					230					235					240
Thr	Pro	Leu	Asn	Pro	Gly	Ala	Tyr	Ile	Tyr	Asp	Trp	Ser	Tyr	Asp	Tyr
				245					250					255	
Trp	Gly	Arg	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser
			260					265					270		
Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu
		275					280					285			
Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys
	290					295					300				
Ala	Ala	Ser	Gly	Gly	Ser	Leu	Ser	Asn	Tyr	Val	Leu	Gly	Trp	Phe	Arg
305					310					315					320
Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Glu	Arg	Glu	Phe	Val	Ala	Ala	Ile	Asn	Trp	Arg
				325					330					335	

Gly Asp Ile Thr Ile Gly Pro Pro Asn Val Glu Gly Arg Phe Thr Ile
 340 345 350
 Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Gly Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu
 355 360 365
 Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Gly Ala Gly Thr Pro Leu
 370 375 380
 Asn Pro Gly Ala Tyr Ile Tyr Asp Trp Ser Tyr Asp Tyr Trp Gly Arg
 385 390 395 400
 Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 405

<210> 85
 <211> 408
 <212> PRT
 <213> Yapay Sekans

5 <220>
 <223> Nanokor sekans

<400> 85

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Ser Leu Ser Asn Tyr
 20 25 30
 Val Leu Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
 35 40 45
 Ala Ala Ile Asn Trp Arg Gly Asp Ile Thr Ile Gly Pro Pro Asn Val
 50 55 60
 Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Gly Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Gly Ala Gly Thr Pro Leu Asn Pro Gly Ala Tyr Ile Tyr Asp Trp Ser
 100 105 110
 Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly
 115 120 125
 Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln

Asn Pro Gly Ala Tyr Ile Tyr Asp Trp Ser Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln
385 390 395 400

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
405

<210> 86
<211> 5
<212> PRT
<213> Yapay Sekans

5 <220>
<223> Bağlay c sekans

<400> 86

Gly Gly Gly Gly Ser
1 5

10 <210> 87
<211> 7
<212> PRT
<213> Yapay Sekans

<220>
<223> Bağlay c sekans

15 <400> 87

Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser
1 5

<210> 88
<211> 9
<212> PRT
20 <213> Yapay Sekans

<220>
<223> Bağlay c sekans

<400> 88

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser
1 5

25 <210> 89
<211> 9
<212> PRT
<213> Yapay Sekans

<220>
30 <223> Bağlay c sekans

<400> 89

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser
1 5

<210> 90
<211> 10
<212> PRT
<213> Yapay Sekans

5 <220>
<223> Bağlay c sekans

<400> 90

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
1 5 10

10 <210> 91
<211> 15
<212> PRT
<213> Yapay Sekans

<220>
<223> Bağlay c sekans

15 <400> 91

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
1 5 10 15

20 <210> 92
<211> 18
<212> PRT
<213> Yapay Sekans

<220>
<223> Bağlay c sekans

<400> 92

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ser

25 <210> 93
<211> 20
<212> PRT
<213> Yapay Sekans

30 <220>
<223> Bağlay c sekans

<400> 93

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser
20

<210> 94
<211> 25
<212> PRT
<213> Yapay Sekans

5 <220>
<223> Bağlay c sekans

<400> 94

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
20 25

10 <210> 95
<211> 30
<212> PRT
<213> Yapay Sekans

<220>
<223> Bağlay c sekans

15 <400> 95

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
20 25 30

20 <210> 96
<211> 35
<212> PRT
<213> Yapay Sekans

<220>
<223> Bağlay c sekans

<400> 96

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
20 25 30
Gly Gly Ser
35

25 <210> 97
<211> 15
<212> PRT

<213> Yapay Sekans

<220>

<223> Bağlayıcı sekans

5 <400> 97

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
1 5 10 15

<210> 98

<211> 24

<212> PRT

<213> Yapay Sekans

10 <220>

<223> Bağlayıcı sekans

<400> 98

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
1 5 10 15

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
20

15 <210> 99

<211> 12

<212> PRT

<213> Yapay Sekans

<220>

<223> Bağlayıcı sekans

20 <400> 99

Glu Pro Lys Thr Pro Lys Pro Gln Pro Ala Ala Ala
1 5 10

<210> 100

<211> 62

<212> PRT

25 <213> Yapay Sekans

<220>

<223> Bağlayıcı sekans

<400> 100

Glu Leu Lys Thr Pro Leu Gly Asp Thr Thr His Thr Cys Pro Arg Cys
1 5 10 15

Pro Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys Pro
20 25 30

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys Pro Glu
35 40 45

Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys Pro
50 55 60

<210> 101

<211> 3

<212> PRT

<213> Yapay Sekans

5 <220>

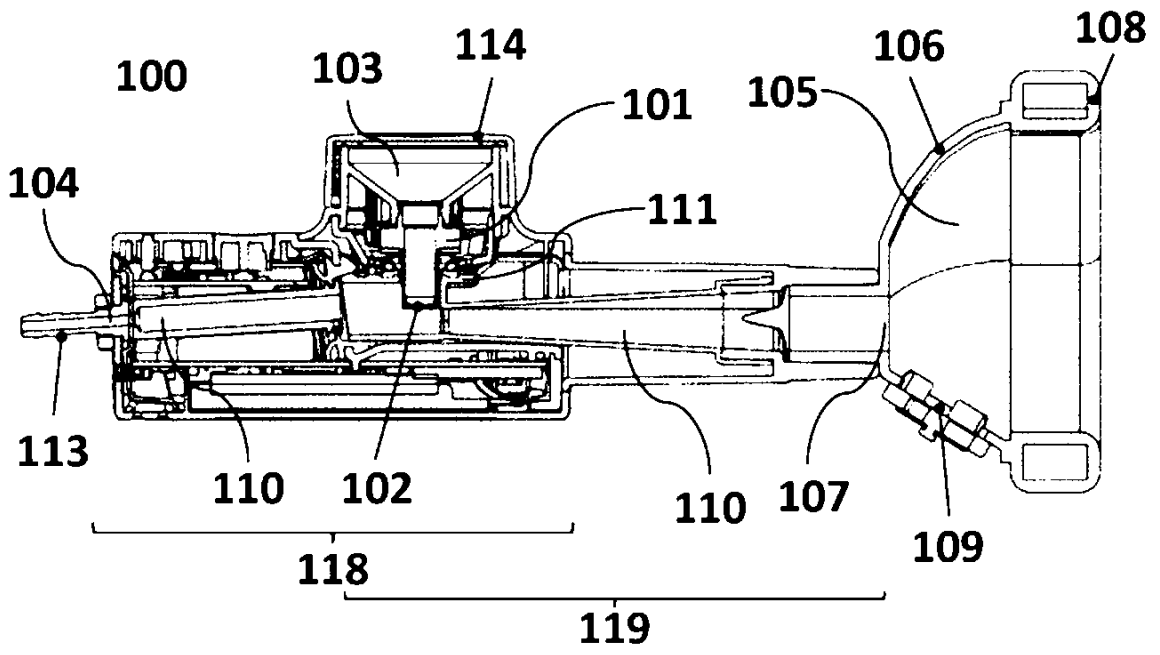
<223> Bağlayıcı sekans

<400> 101

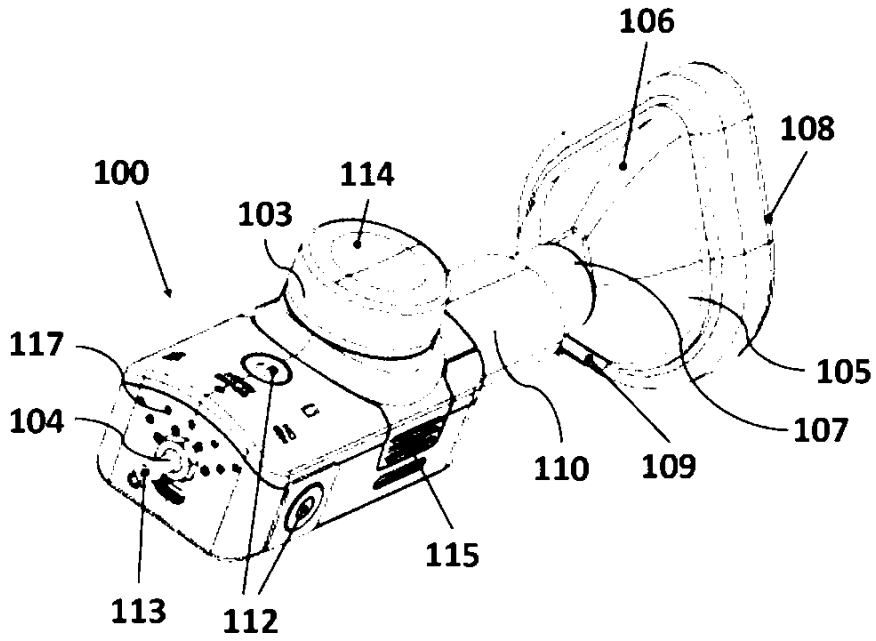
Ala Ala Ala

1

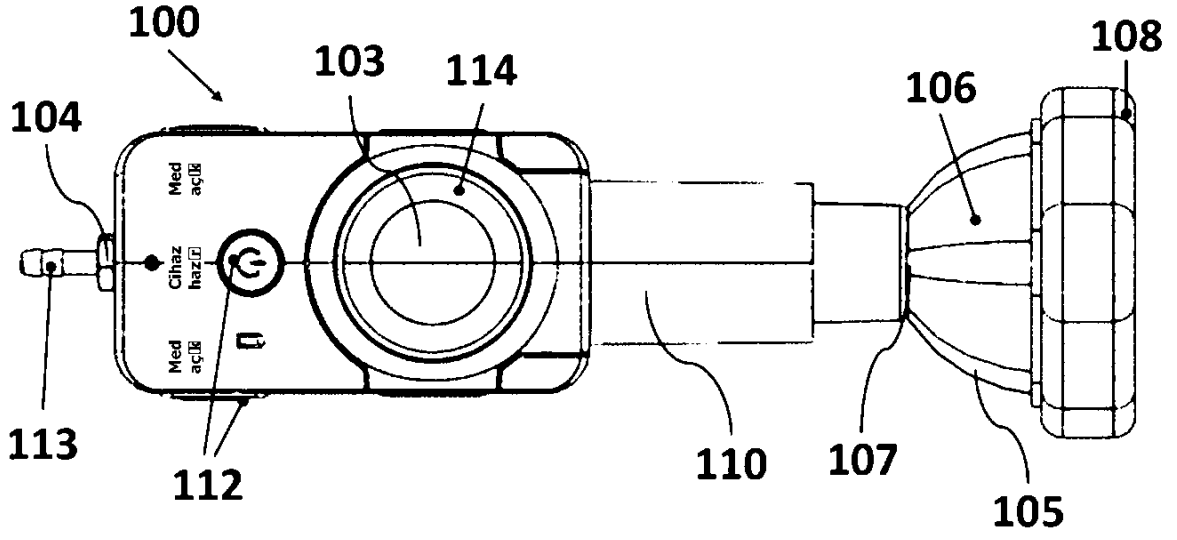
10



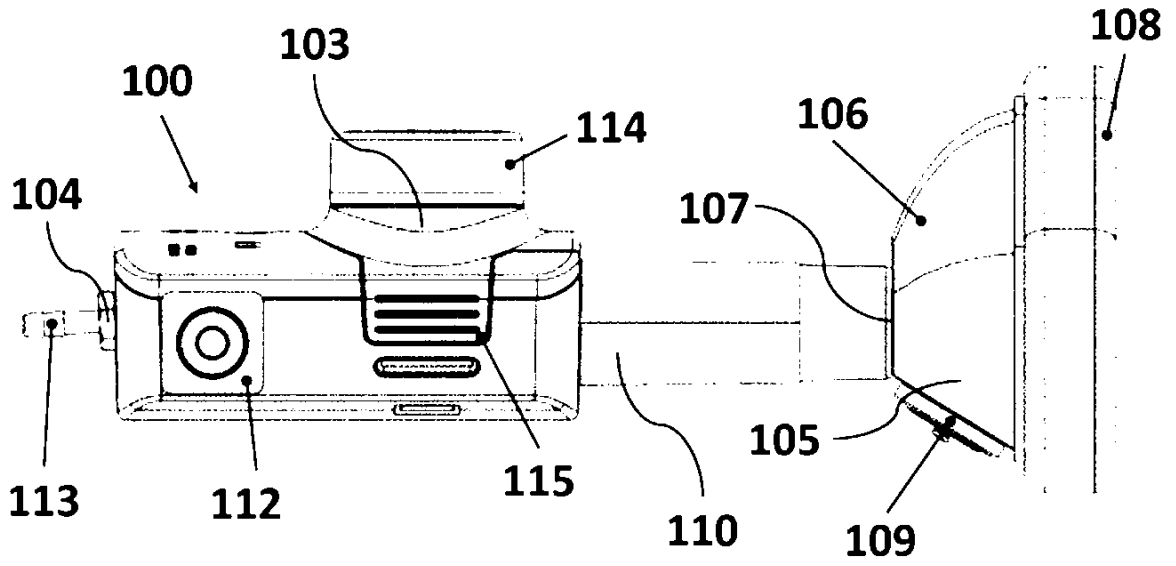
Şekil 1



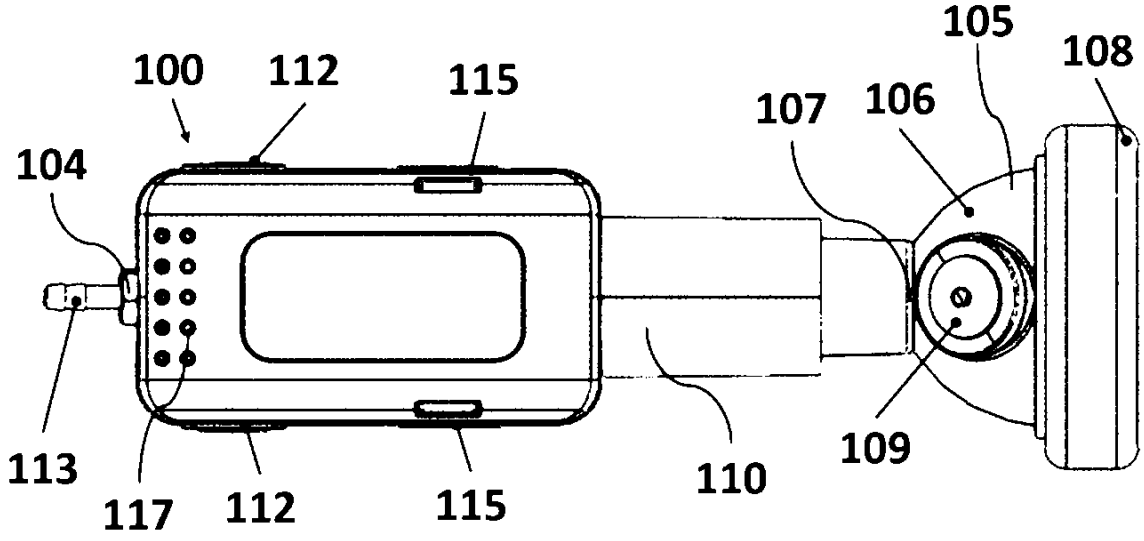
Şekil 2



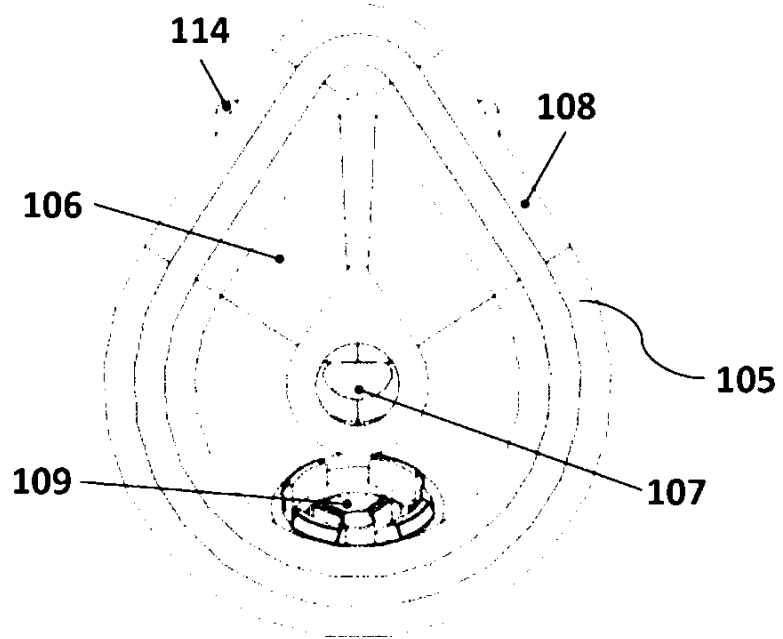
Şekil 3



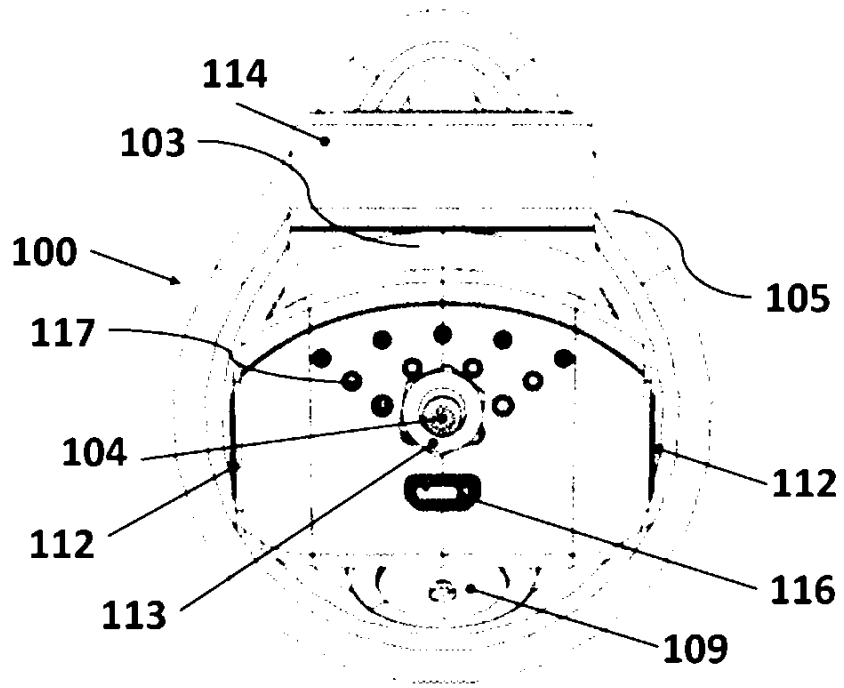
Şekil 4



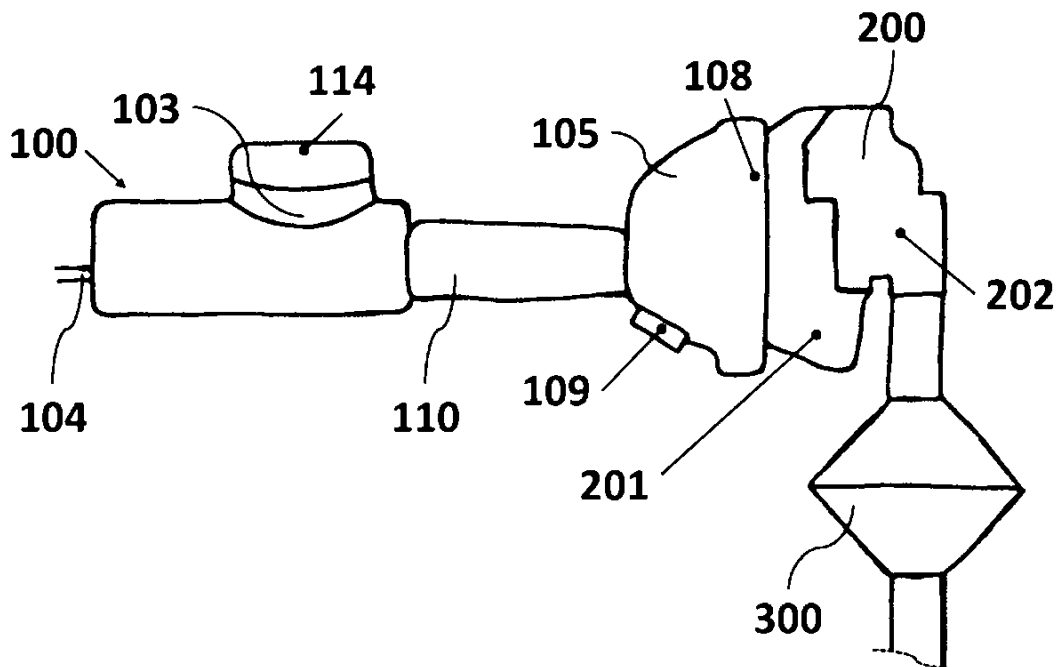
Şekil 5



Şekil 6



Şekil 7



Şekil 8